

Aus der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. C. Belka

Der diagnostische Wert der Skelettszintigraphie als Ergänzung zur ^{18}F -FDG PET/CT bei pädiatrischen Sarkompatienten

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von Franziska Walter
aus Bielefeld

2015

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Claus Belka

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Stefan Dresel

Mitbetreuung durch den _____

Promovierten Mitarbeiter: _____

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 19.03.2015

INHALTSVERZEICHNIS	Seite
1. Einleitung	
1.1. Sarkome im Kindesalter	4
1.2. Die PET/CT	9
1.3. Die Skelettszintigraphie	13
1.4. Strahlenschutz	14
1.5. Fragestellung	16
2. Methoden	
2.1. Patienten und Fälle	18
2.2. ^{99m} Tc-MDP Skelettszintigraphie	22
2.3. ¹⁸ F-FDG PET/CT	22
2.4. Bildanalyse	23
2.5. Studienendpunkte	32
2.6. Statistik	32
3. Ergebnisse	
3.1. Patienten-basierte Analyse	34
3.2. Fall-basierte Analyse	36
3.3. Läsion-basierte Analyse	38
3.4. 4-Felder Tafel Analyse	41
3.5. Identifikation von Knochenmetastasen	43
3.6. Bewertung der Skelettszintigraphie	43
4. Diskussion	44
5. Zusammenfassung/Thesen	57
Referenzen	60

1. EINLEITUNG

1.1. *Sarkome im Kindesalter*

Krebserkrankungen sind in den Industriestaaten nach Unfällen die zweithäufigste Todesursache bei Kindern (Kaatsch 2010). Epidemiologische Studien haben belegt, dass die Inzidenz von Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter in den letzten Jahrzehnten zugenommen hat (Steliarova-Foucher, Stiller et al. 2004).

Tumorerkrankungen pädiatrischer Patienten unterscheiden sich in vieler Hinsicht von Tumorerkrankungen erwachsener Patienten. So treten Tumoren im Kindesalter allgemein seltener auf als im Erwachsenenalter und machen etwa einen Anteil von 2% aller malignen Erkrankungen aus (Davidoff 2010). Auch unterscheiden sich kindliche Tumoren histologisch von Tumorerkrankungen erwachsener Patienten. Bei letzteren überwiegen Tumoren epithelialen Ursprungs. Diese befinden sich häufig an Grenzflächen mit Kontakt zu einem Umgebungsmilieu oder werden hormonell beeinflusst. Tumorerkrankungen im Kindesalter treten häufiger in Organen auf, welche weniger exogenen Noxen ausgesetzt sind (z.B. Nieren, Nervenzellen, Gehirn, Retina) (Nanni, Rubello et al. 2006). 90% der in der ersten Lebensdekade diagnostizierten Tumoren sind nicht-epithelialen Ursprungs (Miller, Young et al. 1995). Für einige pädiatrische Tumoren sind genetische Aberrationen bekannt (Davidoff 2010). Beispielsweise führt einer Mutation des Retinoblastomgens (RB, 13q24) zur Ausbildung eines Retinoblastoms, eines kindlichen Augentumors. Diese Patienten haben ebenfalls ein erhöhtes Risiko im Weiteren ein Osteosarkom zu entwickeln. Mutationen des Wilmstumor-Gens (WT, 11p13) verursachen die Entstehung von Wilms Tumoren der Nieren.

Tumorerkrankungen zeigen typischerweise eine spezifische Altersverteilung. Ein Beispiel dafür sind Knochentumoren. Osteosarkome und Ewing Sarkome haben einen Altersgipfel zwischen dem 10. bis 25. Lebensjahr, während Chondrosarkome und Knochenmetastasen extrem selten bei Kindern und fast ausschließlich bei erwachsenen Patienten auftreten (Davies 2001).

Sarkome sind insgesamt seltene Tumoren. Während sie in der Gesamtbevölkerung lediglich 1% aller malignen Krebserkrankungen ausmachen, ist ihr Anteil jedoch im Kindesalter mit über 10% deutlich höher (Meyer and Spunt 2004; Heare, Hensley et al. 2009). Sie zählen neben Neuroblastomen und Wilms Tumoren (7,5% und 5,5%) zu den häufigsten extrakraniellen soliden pädiatrischen Tumoren (Kaatsch 2010).

Sarkome sind Tumoren mesodermalen Ursprungs, man unterscheidet Knochensarkome und Weichteilsarkome. Sie treten sporadisch auf, jedoch sind Prädispositionen mit bestimmten Sarkomtypen assoziiert, wie genetische Veränderungen (Li-Fraumeni Syndrom, Neurofibromatose Typ 1, hereditäres Retinoblastom), Virusinfektionen (HHV-8 und Epstein-Barr Virus) und Strahlenexposition (Thway 2009). Ca. 40% aller Sarkome sind niedrig maligne, 60% sind hochgradig maligne (Meister 2005). Das 5-Jahre-Überleben beträgt 60 – 70% unter Therapie (Arndt and Crist 1999). 40 – 60% der Patienten entwickeln lokale Rezidive oder Fernmetastasen (el-Zeftawy, Heiba et al. 2001).

Etwa 5% der kindlichen Tumoren sind Knochensarkome (Osteo- und Ewing Sarkome). Symptome sind z.B. Schmerzen, Schwellungen und pathologische Frakturen (Widhe and Widhe 2000), selten Fieber und Gewichtsverlust im fortgeschrittenen Stadium (Kim, Chalmers et al.). Die Therapie beinhaltet adjuvante bzw. neoadjuvante Chemotherapie, Radiotherapie und chirurgische Tumorresektion (Federman,

Bernthal et al. 2009), ggf. die chirurgische Resektion von Metastasen (Steliga and Vaporciyan 2009). Osteosarkome sind die häufigsten primären Knochentumoren im Kindesalter (Eftekhari 2009). Sie treten bevorzugt metaphysär in langen Röhrenknochen auf (Pahade, Sekhar et al. 2008). Histopathologisch finden sich osteoidbildende Knochenstammzellen mit komplexen strukturellen oder numerische Chromosomenaberrationen. Bisher ist kein genetisches Muster als pathognomonisch identifiziert worden (Wang 2005). Mutationen in p53 oder des Retinoblastom-Gens sind häufig (Fuchs and Winkler 1993). Die Erkrankungsgipfel sind im Kindes- und jungen Erwachsenenalter (10. – 25. Lebensjahr) und im späten Erwachsenenalter (>65. Lebensjahr). Osteosarkome metastasieren frühzeitig und hauptsächlich hämatogen in die Lunge (20 – 25%) (Heare, Hensley et al. 2009), Knochen und Knochenmark. Bei Diagnosestellung sind 15% der Patienten bereits metastasiert (Kim, Chalmers et al. 2009), die Überlebensrate beträgt dann weniger als 20% (Heare, Hensley et al. 2009).

Ewing Sarkome sind die zweithäufigsten primären Knochentumore (Hawkins, Schuetze et al. 2005). Translokationen des *ews*-Gens auf Chromosom 22 und Genen des *ets*-Typs sind pathognomonisch (Bernstein, Kovar et al. 2006). Ca. 29% sind in den langen Röhrenknochen der Extremitäten, hauptsächlich diaphysär (Bernstein, Kovar et al. 2006), etwa 45% im Achsenskelett lokalisiert. Etwa 25% der Ewing Sarkome wachsen extraossär (Balamuth and Womer). Der Erkrankungsgipfel liegt bei 10 – 15 Jahren. Bei Diagnosestellung sind ca. 25% der Fälle metastasiert, ca. 50% der Fernmetastasen sind pulmonal, 20% im Knochen, 20% im Knochenmark und 10% in Lymphknoten und anderen Organen (Meyer, Nadel et al. 2008).

Weichteilsarkome stellen eine heterogene Gruppe dar (Bovee and Hogendoorn 2009) und umfassen Tumoren mit Ursprungszellen der Skelettmuskulatur, glatte Muskulatur, Sehnen, Bindegewebe und Synovialgewebe (van Vliet, Kliffen et al. 2009). Man unterscheidet Rhabdomyosarkome und Non-Rhabdomyosarkome (Pappo, Parham et al. 1999). Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) unterscheidet über 50 verschiedene Weichteilsarkom-Subtypen. Zusammen machen diese etwa 7% aller malignen Tumoren im Kindesalter aus. Sie treten ubiquitär im Körper auf, wobei etwa 60% in den Extremitäten zu finden sind, 30% im Rumpf und 10% im Kopf/Hals-Bereich (Sinha and Peach 2010). Die Symptome sind meist durch das lokale Wachstum der Tumoren bedingt. Die Prognose ist abhängig vom Grading, der Größe des Primärtumors, der Ausdehnung in Relation zur Muskelfaszie und dem Grad der Metastasierung (Schuetze, Rubin et al. 2005).

Rhabdomyosarkome gehen aus Zellen der Skelettmuskulatur hervor und stellen etwa 50 – 60% der Weichteilsarkome. Sie treten bevorzugt im Urogenitaltrakt (24%), parameningeal (19%) und im Kopf/Hals-Bereich (19%) auf (Meyer and Spunt 2004). Histologisch lassen sich drei Arten unterscheiden, das embryonale (ca. 75%), das alveolare und das sehr seltene pleomorphe Rhabdomyosarkom (Huh and Skapek 2010). Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung lassen sich bei etwa 10 – 15% der Patienten Fernmetastasen nachweisen. Die Therapie beinhaltet in jedem Fall eine Hochdosischemotherapie und in vielen Fällen eine Strahlentherapie. Abhängig von der Lokalisation wird eine chirurgische Resektion angestrebt, etwa 20% dieser Tumoren können vollständig und mit tumorfreien Resektionsrändern reseziert werden (Meyer and Spunt 2004).

Non-Rhabdomyosarkome stellen einen Anteil von bis zu 50% aller Weichteilsarkome dar. Im Kindesalter treten insbesondere Fibrosarkome mit einer Häufigkeit von ca. 24% aller Weichteilsarkome und Synovialzellsarkome mit einem Anteil von etwa 5% (Miller, Young et al. 1995) auf und sind hauptsächlich in den Extremitäten lokalisiert (Casanova, Meazza et al. 2007). Allgemein sind Non-Rhabdomyosarkome seltener bei Kindern als bei erwachsenen Patienten zu finden und haben im Vergleich zu diesen eine schlechtere Prognose (Ferrari, Miceli et al. 2007).

Für Patienten, die Tumorerkrankungen in der Kindheit überleben, ergeben sich eine Reihe von Erkrankungen als direkte oder indirekte Folgen der Behandlung, wie z.B. neurologische Folgeschäden, Beeinträchtigungen des endokrinen Stoffwechsels, Wachstumsretardierung oder kardiovaskuläre Spätschäden (Diller, Chow et al. 2009). Es ist erwiesen, dass diese Patienten, verglichen mit der Normalbevölkerung, ein erhöhtes Risiko haben Zweittumoren zu entwickeln (Meadows, Friedman et al. 2009).

Im Rahmen des Stagings und Re-Stagings werden Kinder mit Sarkomen oft vielfach mit radiologischen und nuklearmedizinischen bildgebenden Verfahren untersucht. Dazu gehören konventionelles Röntgen, die Magnetresonanztomographie (MRT), die Computertomographie (CT), die Positronenemissionstomographie (PET), die Szintigraphie und in zunehmenden Masse auch die Positronenemissionstomographie/Computertomographie (PET/CT) (Eftekhari 2009). Das Staging ist prädiktiv für die Prognose der Sarkompatienten (Neville, Andrassy et al. 2000). Bei Vorliegen von Fernmetastasen sinkt die 5-Jahre-Überlebensrate auf ca. 20%, während Patienten ohne Metastasen eine 5-Jahre-Überlebensrate von 60 – 70%

aufweisen (Federman, Bernthal et al. 2009). Die Hauptmetastasierungsorte sind die Lunge, regionäre Lymphknoten und das Knochenskelett (Meyer and Spunt 2004; Bernstein, Kovar et al. 2006).

1.2. Die PET/CT

Die PET bzw. die Fusion aus PET und CT die sogenannte PET/CT (Krause, Beyer et al. 2007) sind nicht-invasive bildgebende Verfahren der Nuklearmedizin. Im Gegensatz zu radiologischen Bildgebungsverfahren, welche zumeist morphologische Bilder liefern, ermöglicht die PET die Darstellung definierter metabolischer Vorgänge im Körper.

Das erste klinisch verwendbare PET-Gerät wurde im Jahr 1975 an der University of Pennsylvania entwickelt (Hoffmann, Phelps et al. 1976) und wurde zunächst in der Neurologie zur Darstellung des Hirnmetabolismus genutzt. Heutzutage wird die PET bzw. die PET/CT im Bereich der Onkologie, Neurologie und Kardiologie (Fletcher, Djulbegovic et al. 2008) klinisch genutzt.

Als Radionuklide werden Positronenemitter verwendet, insbesondere ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O und ^{18}F (Gambhir 2002). Mit ^{18}F radioaktiv markierte Fluordesoxyglukose (FDG) zur Darstellung des Glukosemetabolismus ist das am besten etablierte und am häufigsten verwendete Tracermolekül. Darüber hinaus werden Tracer zur Darstellung z.B. des Lipid- und Aminosäurestoffwechsels verwendet (Jager, Vaalburg et al. 2001; Plathow and Weber 2008).

^{18}F unterliegt einem β^+ -Zerfall und eignet sich gut als Radionuklid zur Bildgebung, aufgrund seiner Halbwertszeit (110 min) einer relativ geringen Positronenenergie von 0.64 MeV, einer geringen Reichweite im Gewebe (2.4 mm) und seiner

Verfügbarkeit (Vallabhajosula 2007). Es kann gegen eine Hydroxylgruppe im Glukosemolekül ausgetauscht werden ohne dessen Pharmakokinetik zu verändern (Kelloff, Hoffman et al. 2005). So durchläuft ^{18}F -FDG die ersten Schritte der Glykolyse, kann jedoch von der Isomerase nicht umgesetzt werden und akkumuliert in der Zelle, was man als „metabolisches Trapping“ bezeichnet. Aus dem Normalgewebe wird es schnell entfernt und renal ausgeschieden.

Organe, die einen hohen Glukoseumsatz haben, wie Gehirn und Myokard und bei Kindern der Thymus (Stauss, Franzius et al. 2008), nehmen vermehrt ^{18}F -FDG auf. Eines der Hauptmerkmale maligne entarteter Zellen ist ein gesteigerter Glukosemetabolismus (Hanahan and Weinberg 2000). Der Glukosetransporter GLUT-1 und andere Transporter der selben Familie sind regelmäßig auf entarteten Zellen überexprimiert (Macheda, Rogers et al. 2005). In Tumorzellen wird Glukose selbst bei ausreichendem Sauerstoffangebot vermehrt durch anaerobe Glykolyse abgebaut. Dieser Vorgang wurde erstmals im Jahr 1924 von Otto Warburg beschrieben und daraufhin als „Warburg-Effekt“ bezeichnet. Die Ausprägung der glykolytischen Aktivität wird auch als glykolytischer Phänotyp eines Tumors bezeichnet (Czernin, Benz et al. 2010).

Der Standardized Uptake Value (SUV) dient der semiquantitativen Messung des Glukosemetabolismus in einer definierten Region of Interest (ROI). Häufiger wird der SUVmax verwendet, welcher das Pixel mit dem höchsten Uptake in der ROI beschreibt (Boellaard, O'Doherty et al. 2009). Der SUVmax ist im Vergleich mit dem SUVmean, dem durchschnittlichen SUV in einer ROI besser reproduzierbar (Benz, Evilevitch et al. 2008).

Die ^{18}F -FDG PET/CT liefert in einer Untersuchung ein detailliertes anatomisches Bild (CT) sowie ein funktionelles Stoffwechselbild des Glukosemetabolismus im Ziel- und Normalgewebe (PET) (Wahl, Quint et al. 1993). Die vom CT erhobenen Datensätze liefern hierbei nicht nur zusätzlichen Informationsgehalt durch die anatomische Bildgebung sondern dient auch zur Schwächungs- und Streustrahlungskorrektur der PET (Townsend 2008). Dadurch entfällt die Transmissionsmessung für das PET und die Dauer der Untersuchung verkürzt sich um ca. 25 – 30% (von Schulthess, Steinert et al. 2006).

Die PET/CT wird heute besonders zur Bildgebung onkologischer Patienten eingesetzt (Czernin, Allen-Auerbach et al. 2007). Sie hat einen hohen diagnostischen Wert für das Staging, die Therapieplanung und das Therapiemonitoring onkologischer Patienten (Mawlawi and Townsend 2009). Im Rahmen der NOPR- (National Oncologic PET Registry) Studien konnte nachgewiesen werden, dass die Verwendung von ^{18}F -FDG PET/CT für das Staging und Re-Staging onkologischer Patienten Einfluss hat auf die Therapieentscheidungen der behandelnden Ärzte hat (Hillner, Siegel et al. 2008; Hillner, Siegel et al. 2008).

Tumorerkrankungen, bei welchen die ^{18}F -FDG PET/CT als bildgebende Untersuchungsmethode genutzt wird, sind z.B. Lymphome (Cheson 2008) sowie solide Tumoren, insbesondere HNO-Tumoren, primäre Bronchialkarzinome bzw. suspekte Lungenrundherde, Pankreaskarzinome, Schilddrüsentumoren, Ösophaguskarzinome, Kolonkarzinome, Melanome und Sarkome (Czernin, Allen-Auerbach et al. 2007; Fletcher, Djulbegovic et al. 2008).

Die ^{18}F -FDG PET(/CT) ist geeignet das biologische Verhalten von Tumoren auch unter Therapie darzustellen und kann als Biomarker für die Prognose von

Tumorerkrankungen dienen (Gambhir, Czernin et al. 2001). Zur Beurteilung der anatomischen Bildgebung werden die sogenannten RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) Kriterien verwendet um das Ansprechen von Tumoren auf die jeweilige Therapie zu beurteilen. Dabei wird von einer Zu- oder Abnahme der Tumorgöße auf den Therapieeffekt geschlossen. Analog dazu wurden 2009 die PERCIST (PET Response Criteria in Solid Tumors) formuliert, welche das Ansprechen von Tumoren auf Therapie anhand von ^{18}F -FDG Aufnahme beurteilen. Dabei gilt, dass ein Therapieansprechen mit einem Abfall der ^{18}F -FDG Aufnahme im Tumor von mehr als 30% einhergeht (Wahl, Jacene et al. 2009).

Aufgrund der anhaltenden Weiterentwicklung ist die Reihe der möglichen klinischen Indikationen noch nicht abschließend definiert.

Die „Leitlinie: FDG-PET/CT in der Onkologie“ (Krause, Beyer et al. 2007) gibt folgende Liste von Indikationen für die PET/CT bei onkologischen Patienten

1. Unterscheidung von benignen und malignen Läsionen
2. Suche nach unbekannten Primärtumoren
3. Staging eines bekannten Tumorleidens
4. Beurteilung residueller Tumorerkrankungen (bei Verdacht)
5. Diagnose eines Tumorrezidiv
6. Selektion einer geeigneten Stelle für Biopsien
7. Zielvolumendefinition in der Strahlentherapieplanung

1.3. Die Skelettszintigraphie

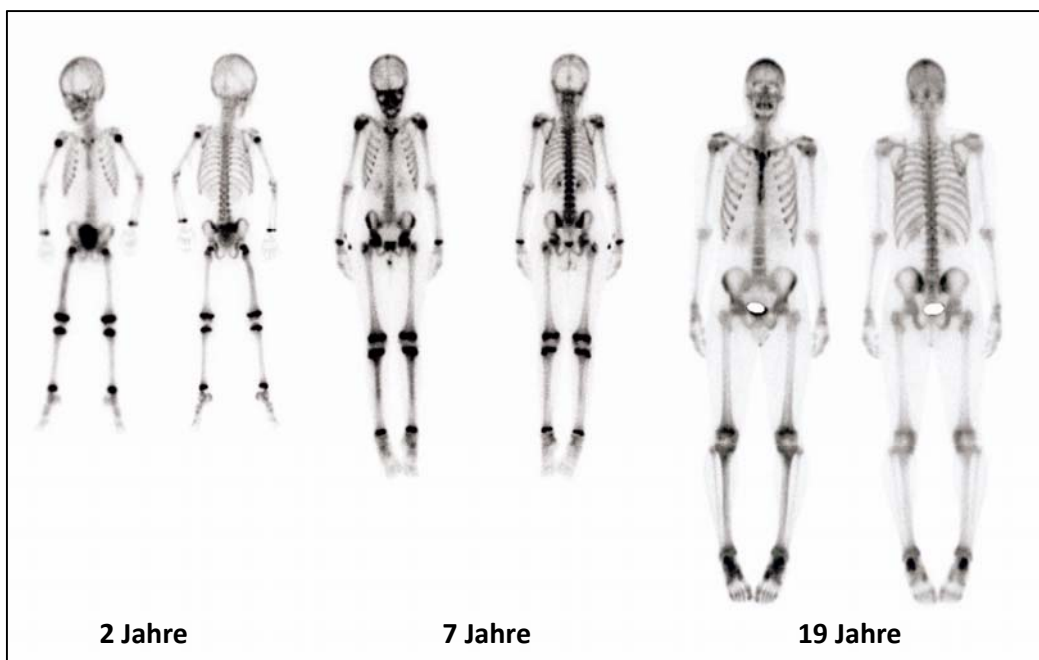
Die Skelettszintigraphie ist eine etablierte nuklearmedizinische Methode zur Darstellung des Knochenmetabolismus. Sie wird neben der CT regelmäßig zur Diagnostik von Knochenmetastasen bei Tumorpatienten verwendet (Love, Din et al. 2003). Sie ist ein nicht-invasives Verfahren zur Darstellung des Knochenstoffwechsels mit hoher Sensitivität und geringer Spezifität. Sie dient zur Diagnostik von Knochenerkrankungen im Erwachsenen- und Kindesalter (Shammas 2009). Polyphosphonate lagern sich stoffwechselabhängig durch Chemisorption an der Knochenoberfläche ab. Sie werden therapeutisch zur Behandlung von destruierenden Knochenerkrankungen (Russell 2007) und als Tracer für die Skelettszintigraphie verwendet. Vertreter sind MDP (Methylen-diphosphonat), HMDP (Hydroxymethylen-diphosphonat) und DPD (Diphosphonopropandicarboxyl-Säure) (Stauss, Hahn et al.). Als Radionuklid wird metastabiles Technetium-99 (Tc^{99m}) ($t_{1/2}$ 6h) verwendet. Beim seinem radioaktiven Zerfall entstehen Gamma-Strahlen mit einer Energie von 140 keV (Banerjee, Pillai et al. 2001). Maligne und nicht-maligne Läsionen wie z.B. Traumata, Fibröse Dysplasie, Paget-Syndrom, Osteomyelitis, Morbus Perthes und Osteonekrosen (Nadel 2007; Van der Wall and Fogelman 2007) können vermehrte Tracer aufnehmen.

Die Skelettszintigraphie wird bei Kindern zur Diagnostik von z.B. Entzündungen (z.B. Osteomyelitis), Traumata (z.B. battered child Syndrom) und Tumoren (z.B. Knochensarkome) (Nadel 2007) eingesetzt und kann auch bei kleinen Kindern in der Regel ohne Anästhesie durchgeführt werden (Stauss, Hahn et al. 2010).

Das Knochenszintigramm eines Kindes unterscheidet sich von dem eines erwachsenen Patienten durch eine relativ vermehrte Traceranlagerung in den

Epiphysen, im Bereich der Knochenwachstumszone und durch fehlende Traceraufnahme in den noch nicht ossifizierten Skelettanteilen (Ma, Kang et al. 2007). Abbildung 1 stellt die Verteilungsmuster bei Kindern unterschiedlicher Altersstufen dar.

Abbildung 1 Skelettsszintigraphie: Verteilungsmuster in unterschiedlichen Altersgruppen



1.4. Strahlenschutz

Im Gegensatz zu medizinischem Personal wird die Strahlenexposition von Patienten, die radioaktiver Strahlung im Rahmen von medizinischen Eingriffen oder Untersuchungen ausgesetzt werden, üblicher Weise nicht überwacht.

Das Risiko von radioaktiver Strahlung lässt sich beschreiben durch deterministische und stochastische Strahlenschäden (Holmberg, Malone et al. 2010). Deterministische

Strahlenschäden treten mit einer direkten Dosis-Wirkungs-Beziehung auf sobald die Strahlendosis einen Grenzwert überschritten hat (Little 2003). Es kommt zu einem akuten Absterben von Zellen, insbesondere in Geweben mit einer hohen Mitoserate wie z. B. die Epidermis oder die Schleimhäute des Magen- Darmtraktes oder auch hämatopoetische Zellen (Edwards and Lloyd 1998). Stochastische Strahlenschäden treten unabhängig von einem Schwellenwert auf. Dazu zählen Veränderungen am DNA-Strang, welche zu hereditären oder somatischen Mutationen führen können. Somatische DNA-Schäden können zur unbegrenzten Proliferation der betroffenen Zelle und damit zur malignen Entartung und Tumorwachstum führen.

Die ALARA-Prinzipien („As Low As Reasonably Achievable“) wurden 1977 eingeführt, um die Strahlenexposition von Patienten zu minimieren. Danach muss jede Anwendung von ionisierender Strahlung drei Forderungen entsprechen:

1. „Justification“ – jede Strahlenanwendung muss durch einen voraussichtlichen Nutzen für den Patienten gerechtfertigt sein (Sadetzki and Mandelzweig 2009).
2. „Optimisation“ – jede einzelne Strahlenanwendung muss auf ein Minimum reduziert werden (Sadetzki and Mandelzweig 2009).
3. „Dose Limits“ – empfohlene Strahlendosisgrenzen für Patienten dürfen nicht überschritten werden (Sadetzki and Mandelzweig 2009).

Im Rahmen der „Imaging Gently Awareness Campaign“ (Strauss, Goske et al.) wurden Leitlinien für dosisangepasste CT-Protokolle bei pädiatrischen Patienten erarbeitet.

1.5. Fragestellung

Der Nutzen der ^{18}F -FDG PET/CT zur Bildgebung von pädiatrischen Onkologie Patienten ist beschrieben worden (Wegner, Barrington et al. 2005). Es konnte gezeigt werden, dass die kombinierte ^{18}F -FDG PET/CT einen höheren diagnostischen Wert für das Staging und Re-Staging von pädiatrischen Tumoren hat als die ^{18}F -FDG PET (Kleis, Daldrup-Link et al. 2009). Dabei ermöglicht die ^{18}F -FDG PET eine Beurteilung aller Organsysteme inklusive einer Beurteilung des Skelettsystems (Daldrup-Link, Franzius et al. 2001). Bisherige Studien an pädiatrischen Sarkompatienten untersuchten die Anwendung der ^{18}F -FDG PET/CT zusätzlich zu den konventionellen Bildgebungsmethoden.

Arush et al. untersuchten retrospektiv an 19 pädiatrische Sarkompatienten die Anwendung der ^{18}F -FDG PET/CT ergänzend zur konventionellen Bildgebung (CT, Magnetresonanztomographie und Skelettszintigraphie) bei der Diagnostik von Tumorrezidiven und Fernmetastasen (Arush, Israel et al. 2007). In dieser relativ kleinen Kohorte zeigte die ^{18}F -FDG PET/CT insbesondere in der Diagnostik von Lokalrezidiven einen deutlichen Vorteil gegenüber der konventionellen Bildgebung. In einer retrospektiven Studie an 50 pädiatrischen Sarkompatienten ermittelten Tateishi et al. die diagnostische Genauigkeit der ^{18}F -FDG PET/CT bezüglich der Diagnostik von Lymphknoten- und Fernmetastasen im Vergleich zur alleinigen ^{18}F -FDG PET und mit konventioneller Bildgebung, welche Magnetresonanztomographie, konventionellem Röntgen, CT und Skelettszintigraphie umfasste (Tateishi, Hosono et al. 2007). In dieser Studie konnte eine signifikant höhere diagnostische Genauigkeit der ^{18}F -FDG PET/CT bei der Diagnostik von Fernmetastasen nachgewiesen werden.

Die Risiken der Anwendung von niedrig energetischer Strahlung in der medizinischen Bildgebung sind in den vergangenen Jahren zunehmend kritisch diskutiert worden (Brenner and Hall 2007; Mettler, Huda et al. 2008). Es herrscht ein allgemeiner Konsens darüber, dass die Strahlenexposition von Patienten so gering wie möglich gehalten werden muss. Dies gilt insbesondere für pädiatrische Patienten. Daten die an Überlebenden der Atombombenabwürfe auf Nagasaki und Hiroshima erhoben wurden besagen, dass Kinder 10 bis 15 mal strahlensensibler sind als Erwachsene (Hall 2009). Mögliche Gründe hierfür sind eine hohe Anzahl an mitotisch aktiven Zellen, sowie eine längere Lebenserwartung und damit eine längere Zeitspanne für die mögliche Entwicklung von Spätfolgen (Brody, Frush et al. 2007; Shah and Platt 2008).

Diese retrospektive Studie behandelt Strategien zur bildgebenden Diagnostik pädiatrischer Sarkompatienten. Konkret soll die Frage beantwortet werden, ob Patienten, die zum Staging bzw. Re-Staging eine ^{18}F -FDG PET/CT Bildgebung erhalten, von einer zusätzlichen Skelettszintigraphie zur Beurteilung maligner Knochenbeteiligung profitieren.

2. METHODEN

In dieser retrospektiven Auswertung wurden die diagnostische Genauigkeit, Sensitivität und Spezifität der ^{99m}Tc -MDP Skelettszintigraphie, der ^{18}F -FDG PET/CT und der Kombination von ^{99m}Tc -MDP Skelettszintigraphie und ^{18}F -FDG PET/CT zum Nachweis von Knochenbeteiligung bei pädiatrischen Sarkompatienten ermittelt.

Eine Patienten-basierte, Fall-basierte und Läsions-basierte Analyse wurde durchgeführt. Als Goldstandard dienten klinische Patientenakten mit einer Mindestnachsorgedauer von 5 Monaten.

Die Studie wurde vom Institutional Review Board der University of California, Los Angeles genehmigt.

2.1. Patienten und Fälle

Es wurden pädiatrische Patienten in die Auswertung eingeschlossen, die im Zeitraum von Januar 2005 bis Februar 2010 in der nuklearmedizinischen Abteilung der University of California, Los Angeles eine ^{18}F -FDG PET/CT und eine ^{99m}Tc -MDP Skelettszintigraphie erhielten.

Die folgenden Einschlusskriterien für die Patienten wurden vor dem Beginn der Studie definiert.

1. histologisch gesichertes Sarkom
2. Alter bis maximal 18 Jahren bei Erstdiagnose
3. maximaler Zeitabstand zwischen ^{18}F -FDG PET/CT und ^{99m}Tc -MDP Skelettszintigraphie von 31 Tagen
4. keine Änderung des Therapieschemas zwischen den Einzeluntersuchungen

Es wurden nur Patienten in die Studie aufgenommen, die alle Einschlusskriterien erfüllten. Insgesamt wurden retrospektiv 29 Patienten in die Studie eingeschlossen. Für alle Patienten war sowohl ein ^{18}F -FDG PET/CT als auch eine Skelettszintigraphie mit einem mittleren Zeitabstand von 4 ± 7 Tagen (Median: 1 Tag) verfügbar. Sechs Patienten waren weiblich, 23 männlich. Das Durchschnittsalter betrug 12 ± 5 Jahre. 21 Patienten hatten ein Knochensarkom (Osteosarkom; $n=9$, Ewing Sarkom; $n=12$) und 8 Patienten hatten Weichteilsarkome. Die Primärtumoren fanden sich in den Extremitäten ($n=16$), dem Rumpf ($n=6$), in Abdomen/Becken ($n=5$) und im Kopf-Hals-Bereich ($n=2$).

Die maligne Knochenbeteiligung wurde für 21 Patienten anhand von wiederholter Bildgebung verifiziert, 8 Patienten wurden operativen Eingriffen unterzogen und die Resektate wurden histopathologisch untersucht.

Jedes korrespondierende Paar aus ^{18}F -FDG PET/CT und $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP Skelettszintigraphie wurde jeweils als ein Fall definiert.

22 der Patienten wurden je einmal untersucht und sind somit als ein Fall vertreten. 5 Patienten hatten zwei Untersuchungen, je einer hatte drei bzw. vier Untersuchungen. Insgesamt ergibt dies 39 Fälle.

In zehn Fällen wurde die Bildgebung für das initiale Staging der Patienten vor Therapiebeginn angefordert, in 29 Fällen wurde die Bildgebung im Verlauf angefertigt. In 30 Fällen hatten die Patienten Knochensarkome (Osteosarkome; $n=13$, Ewing Sarkome; $n=17$), in 9 Fällen Weichteilsarkome. Tabelle 1 gibt die Charakteristika aller Patienten zum Zeitpunkt jeder Untersuchung wieder.

Tabelle 1 Patientencharakteristika

	Geschlecht	Alter	Primärtumor	Lokalisation	Knochen- beteiligung	Metastasen
1	M	16	Ewing Sarkom	A/P	+	
		15		A/P	+	
		15		A/P	+	
		14		A/P	+	
2	F	9	Osteosarkom	E	-	Lunge
3	M	12	Osteosarkom	E	+	
4	M	13	Osteosarkom	E	+	Lunge
5	M	15	Ewing Sarkom	E	+	
6	F	16	Osteosarkom	E	+	
7	M	17	Ewing Sarkom	R	+	
8	M	20	Osteosarkom	R	-	Lunge, SD, Gehirn
		19		R	-	
9	M	17	Ewing Sarkom	A/P	-	Lunge
10	M	4	Ewing Sarkom	R	-	
		4		R	-	
11	M	15	Synovialzellsarkom	E	-	
12	M	14	Ewing Sarkom	A/P	-	
13	F	16	Ewing Sarkom	A/P	-	
14	M	13	Ewing Sarkom	E	+	Lunge, Knochen
15	F	17	High grade Weichteilsarkom (NOS)	E	-	
		16		E	-	
16	M	11	undiff. embryonales Lebersarkom	A/P	-	
17	M	1	Rhabdomyosarkom (embryonal)	K/H	+	
18	M	10	Osteosarkom	E	+	Knochen
		9		E	+	
19	M	9	Osteosarkom	E	+	Knochen
		8		E	+	
		8		E	+	
20	M	17	Ewing Sarkom	E	+	
		16		E	+	
21	M	20	Ewing Sarkom	A/P	+	
22	M	12	Ewing Sarkom	E	-	
23	M	14	Osteosarkom	E	-	Lunge, LK
24	F	13	Osteosarkom	E	+	
25	M	12	Rhabdomyosarkom (alveolär)	E	-	
26	M	3	Rhabdomyosarkom (alveolär)	E	-	
27	M	6	Rhabdomyosarkom (alveolär)	E	-	
28	M	12	Synovialzellsarkom	R	-	Lunge
29	F	7	Ewing Sarkom	K/H	-	Lunge

M= männlich, F=weiblich, A/P=Abdomen/Pelvis, E=Extremität, R=Rumpf, K/H=Kopf/Hals, LK=Lymphknoten

Tabelle 2 Untersuchungen

	PET/CT	Kontrastmittel		Skelettszintigraphie	Zeitintervall
		i.v.	p.o.		
1	09.09.2009	1	1	09.09.2009	0
	03.10.2008	1	1	03.10.2008	0
	18.07.2008	1	1	18.07.2008	0
	04.04.2008	1	1	09.04.2008	5
2	02.02.2010	1	1	03.02.2010	1
3	03.11.2008	0	1	30.10.2008	4
4	16.02.2005	1	0	15.02.2005	1
5	01.12.2009	1	1	01.12.2009	0
6	27.08.2009	1	0	27.08.2009	0
7	15.10.2009	1	1	13.10.2009	2
8	13.04.2007	1	1	27.04.2007	14
	23.05.2006	1	1	23.05.2006	0
9	03.10.2006	1	1	03.11.2006	31
10	17.10.2008	1	1	21.10.2008	4
	23.04.2008	1	1	29.04.2008	6
11	09.09.2009	1	1	26.08.2009	14
12	21.11.2007	1	0	06.11.2007	15
13	16.03.2007	1	1	18.04.2007	2
14	28.09.2009	1	1	17.09.2009	11
15	06.03.2006	1	1	06.03.2006	0
	25.04.2005	1	1	15.04.2005	10
16	12.06.2009	1	1	11.06.2009	1
17	27.08.2008	0	0	27.08.2008	0
18	29.12.2009	1	1	29.12.2009	0
	03.02.2009	0	1	27.01.2009	7
19	05.01.2010	1	1	08.12.2008	28
	24.04.2009	1	0	27.04.2009	3
	13.02.2009	0	0	04.02.2009	9
20	16.09.2009	1	1	16.09.2009	0
	19.06.2009	1	1	17.06.2009	2
21	22.09.2008	1	1	22.09.2008	0
22	22.04.2008	1	1	22.04.2008	0
23	18.09.2009	1	1	18.09.2009	0
24	09.10.2009	1	0	08.10.2009	1
25	03.11.2009	1	1	03.11.2009	0
26	08.05.2009	1	0	08.05.2009	0
27	06.01.2010	1	0	07.01.2010	1
28	24.10.2003	0	0	24.10.2003	0
29	10.06.2009	1	0	09.06.2009	1

2.2. ^{99m}Tc-MDP Skelettszintigraphie

Für die Skelettszintigraphie mussten die Kinder keiner speziellen Vorbereitung unterzogen werden. ^{99m}Tc-MDP wurde durch einen sicheren venösen Zugang mit einer Dosis von 13,32 MBq/kg (0.36 mCi/kg) gewichtsadaptiert appliziert. Nach einer Wartezeit von 2 bis 4 Stunden wurden von jedem Patienten Ganzkörperaufnahmen in anteriorer und posteriorer Projektion mit einer Gammakamera erstellt. In Einzelfällen wurden Zusatzaufnahmen aus unterschiedlichen Winkeln angefertigt. Es wurden keine SPECT Aufnahmen erstellt.

2.3. ¹⁸F-FDG PET/CT

Ziel der Vorbereitung auf die ¹⁸F-FDG PET/CT-Untersuchung ist es, die Traceraufnahme im Normalgewebe (z.B. Skelett – und Herzmuskulatur, braunes Fettgewebe, Blut Pool) zu verringern, um einen möglichst hohen Kontrast zum Zielgewebe (Tumor) zu erreichen. Die Patienten mussten mindestens 6 Stunden vor der Untersuchung nüchtern bleiben, um den physiologischen Blutzuckerspiegel und den Seruminsulinspiegel niedrig zu halten (Krause, Beyer et al. 2007). Die Kinder wurden während der Wartezeit dazu angehalten möglichst viel Wasser zu trinken, um die Nierenclearance und damit die Bildqualität zu steigern.

¹⁸F-FDG wurde durch einen sicheren venösen Zugang mit einer Dosis von 5,55 MBq/kg (0.15 mCi/kg) gewichtsadaptiert injiziert. Eine Anreicherungsphase von 60 Minuten nach der Injektion wurde eingehalten. Die Kinder wurden bequem gelagert und sollten möglichst entspannt liegen bleiben, um eine muskuläre Traceraufnahme zu vermeiden. Sie wurden mit Decken warm gehalten, da bei Kälte das braune Fettgewebe, insbesondere bei jüngeren Kindern, zur Wärmeproduktion beiträgt und

dazu Glukose verwertet (Stauss, Franzius et al. 2008). Unmittelbar vor der Untersuchung wurden die Kinder gebeten, wenn möglich die Harnblase zu entleeren, um die Strahlenexposition der harnableitenden Wege zu reduzieren (Krause, Beyer et al. 2007) und um eine bessere Beurteilung der Beckenregion zu gewährleisten. Je nach Anforderungen der zuweisenden Ärzte wurde orales und/oder intravenöses Kontrastmittel appliziert, um ein CT von diagnostischer Qualität zu erstellen. Die Patienten erhielten, wenn möglich, ein Thorax-CT bei mittlerer Inspiration zur optimalen Darstellung der Lungenfelder. Ein Ganzkörper ^{18}F -FDG PET/CT von der Schädelbasis bis einschließlich der proximalen Oberschenkel wurde erstellt (ECAT ACCEL; Simens oder Biograph Duo; Siemens). Die PET umfasste maximal 6 Bett-Positionen mit einer Akquisitionszeit von je 2 Minuten. Das CT wurde mit reduzierter Dosis, gemäß dem Standardprotokoll für pädiatrischen Patienten mit einer Röhrenspannung von 120 kVp und einer Belichtungszeit von 55 mAs, angefertigt. Zusätzliche Extremitäten Aufnahmen wurden in Einzelfällen erstellt.

2.4. Bildanalyse

Die fusionierten PET/CT-Bilder wurden als DICOM Dateien gespeichert. Diese wurden mit der open-source Software „OsiriX“ abgerufen und für diese Studie reversibel mit einem Nummerncode verschlüsselt.

Die auswertenden Ärzte erhielten keine klinischen Angaben, wie z.B. das Alter, das Geschlecht, die Lokalisation des Primärtumors, die histologische Diagnose und Angaben zum klinischen Verlauf (Therapie, operative Eingriffe, Metastasierung). Ein Schema des Studiendesigns ist in Abbildung 2 wiedergegeben.

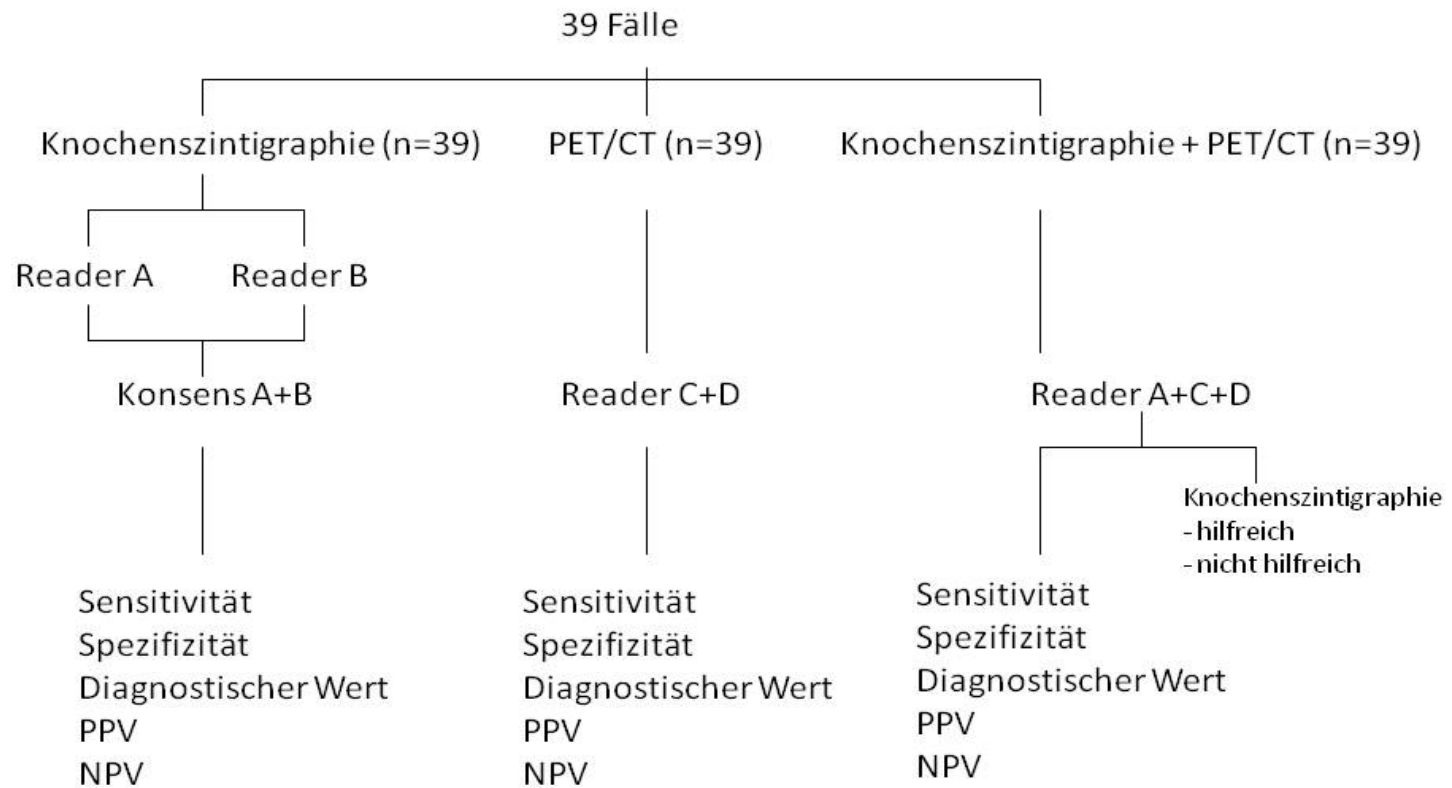


Abbildung 2 Allgemeines Studiendesign

Die Ganzkörperknochenszintigramme wurden von zwei erfahrenen Fachärzten für Nuklearmedizin unabhängig voneinander ausgewertet (Reader A, UCLA, USA; Reader B, Inselspital Bern, Schweiz). Die Ärzte erhielten keine Informationen über die entsprechenden ^{18}F -FDG PET/CTs. Alle ossären Läsionen, die eine Mehrspeicherung von $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP zeigten, wurden auf einer 5-Punkteskala wie folgt klassifiziert:

- (1) benigne
- (2) wahrscheinlich nicht maligne
- (3) verdächtig
- (4) wahrscheinlich maligne
- (5) maligne

Anschließend bewerteten beide Ärzte jedes der vorliegenden Szintigramme als Ganzes ebenfalls anhand der gleichen 5-Punkte-Skala. Die Ergebnisse wurden auf einem Auswertungsbogen festgehalten.

SCAN EVALUATION FORM: Pediatric sarcomaCase number: Type of scan: ☐ bone scan☐ PET/CT (IV contrast Y N)**1. Overall Diagnosis of Bone Scan Findings:**

- 1 No malignant bone lesion
- 2 Probably no malignant bone lesion
- 3 Equivocal
- 4 Likely malignant bone lesion
- 5 Malignant Bone lesion

Please indicate the location and number of positive findings and categorize them as:

location	benign	Likely benign	equivocal	Likely malignant	malignant
Skull					
Cervical Spine					
Thoracic Spine					
Lumbar Spine					
Sacrum					
Pelvis					
Sternum					
Left Scapula					
Right Scapula					
Left Clavicle					
Right Clavicle					
Left Anterior Ribs					
Left Posterior Ribs					
Right Anterior Ribs					
Right Posterior Ribs					
Left upper Extremity					
Left lower Extremity					
Right Upper Extremity					
Right Lower Extremity					

Form completed by _____

Date _____ / _____ / _____

Abbildung 3 Auswertungsbogen

Nach abgeschlossener Einzelauswertung wurden die Ergebnisse dichotomisiert.

Szintigramme, welche die Wertung (1)-(3) erhielten, wurden als insgesamt negativ für maligne Knochenbeteiligung gewertet.

In Einzelfällen unterschied sich die Beurteilung der beide Ärzte darüber ob Läsionen als insgesamt positiv oder negativ für maligne Knochenbeteiligung einzuschätzen waren. In diesen Fällen wurden die betreffenden Szintigramme erneut von beiden Ärzten gesichtet und es wurde im Dialog ein Konsens gefunden.

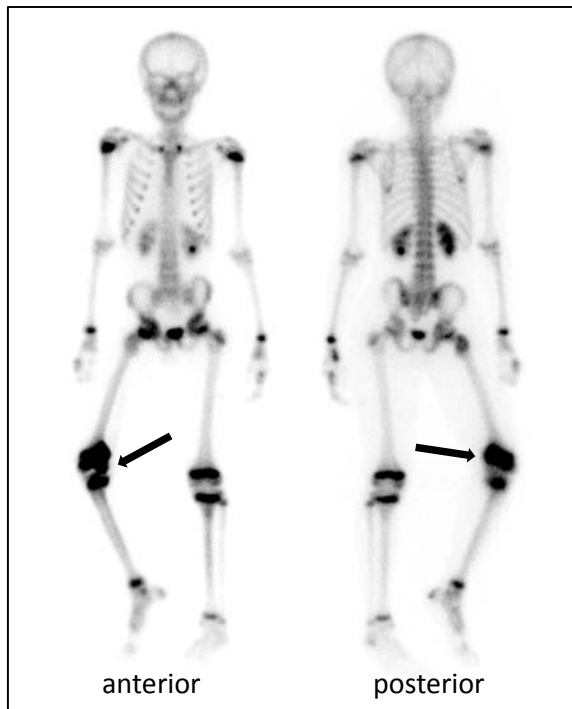
Abbildung 4



^{99m}Tc-MDP Skelettszintigramm einer 9-jährigen Patientin mit Osteosarkom des rechten Femurs, Zustand nach Resektion und Umkehrplastik. Läsionen in der rechten und linken unteren Extremität wurden von beiden auswertenden Ärzten als (2) wahrscheinlich nicht maligne bewertet. Die Skelettszintigraphie wurde insgesamt als negativ für maligne Knochenbeteiligung bewertet.

Szintigramme, die von den Studienärzten mit (4) oder (5) beurteilt wurden, galten als positiv für maligne Knochenbeteiligung.

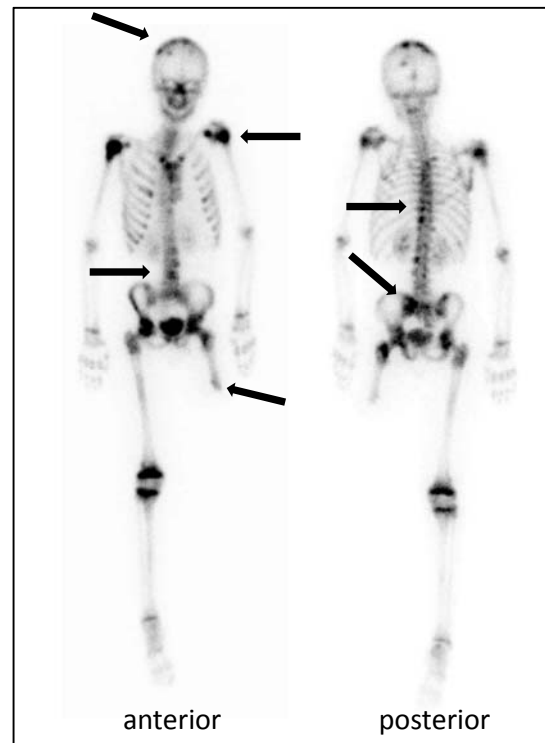
Abbildung 5



Skelettszintigraphie eines 8-jährigen Patienten mit Osteosarkom des rechten Femurs. Die Läsion im rechten Femur wurde von einem auswertenden Arzt mit (4) wahrscheinlich maligne und vom zweiten als (5) maligne bewertet. Insgesamt wurde das ^{99m}Tc -MDP Szintigramm als positiv für maligne Knochenbeteiligung bewertet.

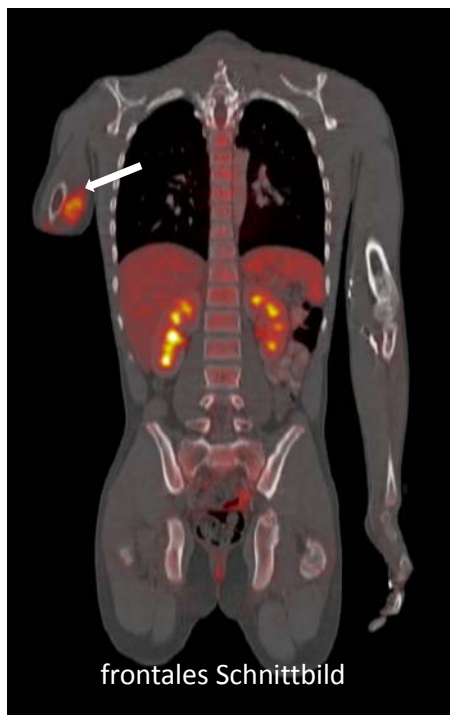
Abbildung 6

^{99m}Tc-MDP Skelettszintigramm eines 9-jährigen Patienten mit Ewing Sarkom des linken Knöchels und multiplen Metastasen, Zustand nach Amputation. Beide auswertenden Ärzte beurteilten multiple Läsionen im Schädel, der Wirbelsäule, den Rippen, dem Becken, den oberen und den unteren Extremitäten, als (4) wahrscheinlich maligne und (5) maligne. Insgesamt war die ^{99m}Tc-MDP Skelettszintigraphie positiv für maligne Knochenbeteiligung.



Die ¹⁸F-FDG PET/CTs wurden von einem Nuklearmediziner (Reader C, UCLA, USA) und einem Facharzt für pädiatrische Radiologie (Reader D, UCLA, USA) in einer gemeinsamen Sitzung beurteilt und ein Konsens über die Bewertung der Untersuchungen wurde getroffen. Es wurde sich dabei gegen eine unabhängige Beurteilung durch die beiden Fachärzte, wie bei der Beurteilung der Skelettszintigraphien erfolgt, entschieden, da auch in der klinischen Routine an der UCLA ¹⁸F-FDG PET/CTs gemeinsam von Nuklearmedizinern und Radiologen beurteilt werden. Die Knochenläsionen wurden analog zur Auswertung der Knochenszintigramme einzeln mit Hilfe der 5-Punkteskala bewertet und anschließend eine Gesamtbewertung für jede ¹⁸F-FDG PET/CT gefunden.

Abbildung 7



Rhabdomyosarkom des rechten Oberarms bei einem 12-jährigen Patienten. Das ^{18}F -FDG PET/CT zeigt ein Tumorrezidiv im Muskelgewebe, jedoch ohne Infiltration des Knochens und wurde daher negativ für maligne Knochenbeteiligung gewertet.

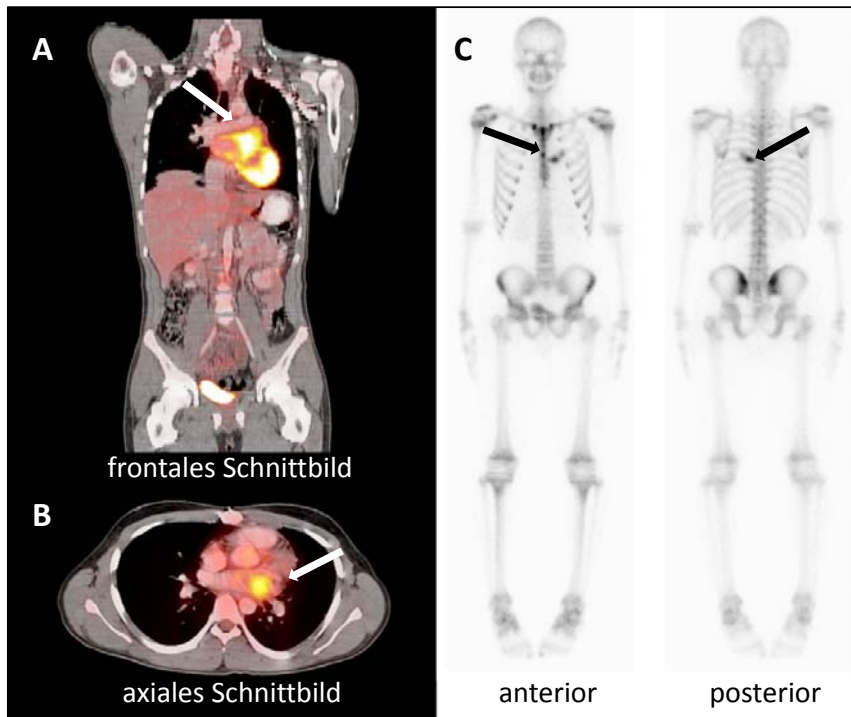
Abbildung 8



Positives ^{18}F -FDG PET/CT einer 13-jährigen Patientin mit Osteosarkom im linken Femur.

In einem dritten Auswertungsdurchlauf wurden alle ^{18}F -FDG PET/CT Scans in Kombination mit den zugehörigen Knochenszintigrammen von zwei Nuklearmedizinern (Reader A und C) und einem Kinderradiologen (Reader D) analysiert.

Abbildung 9



*Osteosarkom im linken Atrium eines 19-jährigen Patienten. Die ^{18}F -FDG PET/CT **A** und **B** zeigen den Primärtumor im rechten Vorhof ohne knöcherne Beteiligung. Die Skelettszintigraphie **C** wurde positiv für maligne Knochenbeteiligung mit Läsionen im Sternum und den Rippen bewertet. Die gemeinsame Auswertung von ^{18}F -FDG PET/CT und $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP Skelettszintigraphie wurde als negativ für maligne Knochenläsionen bewertet.*

2.5. Studienendpunkte

Die Studienendpunkte waren

1. die diagnostische Genauigkeit der Skelettszintigraphie, der ^{18}F -FDG PET/CT und der Kombination von Skelettszintigraphie und ^{18}F -FDG PET/CT anhand der Patienten-basierten Analyse
2. die diagnostische Genauigkeit der Skelettszintigraphie, der ^{18}F -FDG PET/CT und der Kombination von Skelettszintigraphie und ^{18}F -FDG PET/CT anhand der Fall-basierten Analyse
3. die Anzahl der in der Skelettszintigraphie und im ^{18}F -FDG PET/CT identifizierten Knochenläsionen

2.6. Statistik

Als Referenz dienten die klinischen Patientenakten einschließlich der CT- und MRT-Befunde, der histopathologischen Berichte von Biopsien/Resektaten und der Knochenmarkaspirationen. Für jeden Patienten waren Unterlagen von einem Zeitraum von mindestens 5 Monaten nach Bildgebung verfügbar. Anhand dieses Standards wurden die erhobenen Daten ausgewertet und als richtig positiv, falsch positiv, richtig negativ und falsch negativ bewertet.

Die Sensitivität, Spezifität, diagnostischer Wert sowie der positive und negative prädiktive Wert wurden Patienten-basiert und Fall-basiert errechnet für die Auswertung von PET/CT, Skelettszintigraphie und die Kombination aus beidem. Die Ergebnisse aller Auswertungsdurchgänge wurden mit dem McNemar-Test, einem Vierfelder-Test für verbundene Stichproben, verglichen.

Alle Analysen wurden mit SPSS 18 durchgeführt. Ein zweiseitiger p-Wert von <0.05 wurde als statistisch signifikant angesehen.

Die Gesamtanzahl aller identifizierten Läsionen wurde bestimmt. Die Verifizierung jeder einzelnen Läsion war wegen des retrospektiven Studiendesigns nicht möglich.

Daher wurde die Anzahl der mittels ^{18}F -FDG PET/CT und ^{99}Tc -MDP Skelettszintigraphie gefundenen Läsionen verglichen.

3. ERGEBNISSE

3.1. *Patienten-basierte Analyse*

Es wurden 29 Patienten in die Studie eingeschlossen. Von diesen lag bei insgesamt 13 Patienten eine maligne Knochenbeteiligung vor. 12 Patienten hatten primäre Knochenläsionen und ein Patient hatte Knochenmetastasen.

^{18}F -FDG PET/CT

Insgesamt war die Auswertung der ^{18}F -FDG PET/CT richtig positiv bei 13 Patienten und richtig negativ bei 16 Patienten. Es gab keine falsch positiven oder falsch negativen Auswertungen.

Daraus errechnet sich eine diagnostische Genauigkeit, Sensitivität und Spezifität von 100%. Der positive und der negative prädiktive Wert sind ebenfalls 100%.

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP Skelettszintigraphie

Die $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP Skelettszintigraphie war bei 11 Patienten richtig positiv, bei einem Patienten falsch positiv, bei 15 Patienten richtig negativ und bei zwei Patienten falsch negativ. Die Berechnung der diagnostischen Genauigkeit ergab 90%. Die Sensitivität der $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP Skelettszintigraphie errechnet sich mit 85% und die Spezifität mit 94%. Der positive prädiktive Wert ist 92% und der negative prädiktive Wert ist 88%.

^{18}F -FDG PET/CT + $^{99\text{m}}$ Tc-MDP Skelettszintigraphie

Die Analyse für ^{18}F -FDG PET/CT + $^{99\text{m}}$ Tc-MDP Skelettszintigraphie war richtig positiv bei 12 Patienten. Von diesen hatten 11 primäre Knochenläsionen und ein Patient hatte ossäre Metastasen. Die Analyse ergab des Weiteren 16 richtig negative Ergebnisse sowie ein falsch negatives Ergebnis. Dies ergab eine diagnostische Genauigkeit von 97%. Die Sensitivität von ^{18}F -FDG PET/CT + $^{99\text{m}}$ Tc-MDP Skelettszintigraphie ist 92%, die Spezifität ist 100%. Der positive prädiktive Wert ergab 100%, der negative prädiktive Wert errechnet sich mit 94%.

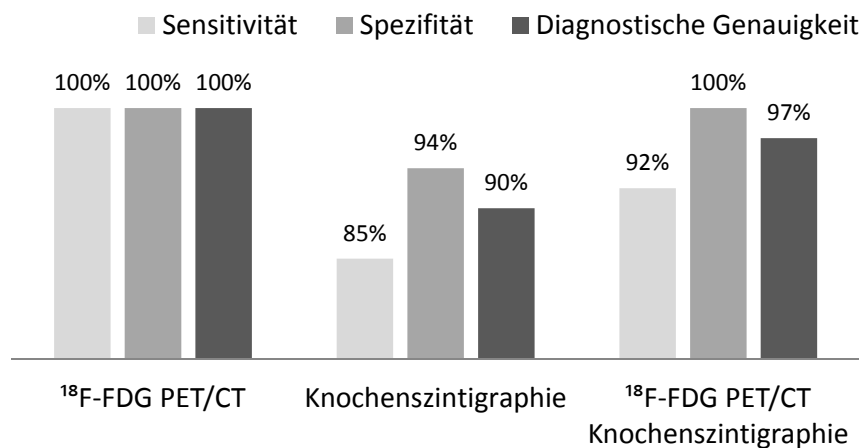


Abbildung 10 Ergebnisse der Patienten-basierten Analyse

3.2. Fall-basierte Analyse

Insgesamt wurden 39 korrespondierende ^{18}F -FDG PET/CTs und $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP Skelettszintigraphien durchgeführt. Jedes korrespondierende Paar wurde als jeweils ein Fall definiert. Von diesen zeigten 20 Fälle maligne Knochenbeteiligung, 17 Fälle mit primären Knochenläsionen und drei Fälle mit Knochenmetastasen.

^{18}F -FDG PET/CT

Die Auswertung des ^{18}F -FDG PET/CT war in 20 Fällen richtig positiv. 17 Fälle mit Primärläsionen und drei Fälle mit Knochenmetastasen wurden korrekt als positiv ausgewertet. In 19 Fällen war das ^{18}F -FDG PET/CT richtig negativ. Es gab keine falsch positiven oder falsch negativen Ergebnisse. Daraus ergibt sich eine Sensitivität, Spezifität und eine diagnostische Genauigkeit von 100%. Der positive und negative prädiktive Wert sind somit ebenfalls 100%.

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP Skelettszintigraphie

Die $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP Skelettszintigraphie war in 14 Fällen richtig positiv. Es wurden 13 von 17 Fälle mit Primärläsionen, sowie einer von drei Fälle mit Knochenmetastasen korrekt identifiziert. Die $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP Skelettszintigraphie war in einem Fall falsch positiv, 18 mal richtig negativ und in 6 Fällen falsch negativ. Die Sensitivität der $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP Skelettszintigraphie beträgt damit 70%, die Spezifität 95% und der diagnostische Wert 82%. Der positive prädiktive Wert errechnet sich mit 93% und der negative prädiktive Wert mit 75%.

^{18}F -FDG PET/CT + $^{99\text{m}}$ Tc-MDP Skelettszintigraphie

Die Auswertung von ^{18}F -FDG PET/CT + $^{99\text{m}}$ Tc-MDP Skelettszintigraphie war richtig positiv in 19 Fällen. Es wurden 16 von 17 Fälle mit primären Knochenläsion und drei Fälle mit Knochenmetastasen identifiziert. Die gemeinsame Auswertung von ^{18}F -FDG PET/CT + $^{99\text{m}}$ Tc-MDP Skelettszintigraphie war richtig negativ in 19 und falsch negativ in einem Fall. Daraus errechnet sich für die Kombination von ^{18}F -FDG PET/CT und Skelettszintigraphie eine Sensitivität von 95%, eine Spezifität von 100%, eine diagnostische Genauigkeit von 97%. Der positive prädiktive Wert beträgt 100% und der negative prädiktive Wert ist 95%.

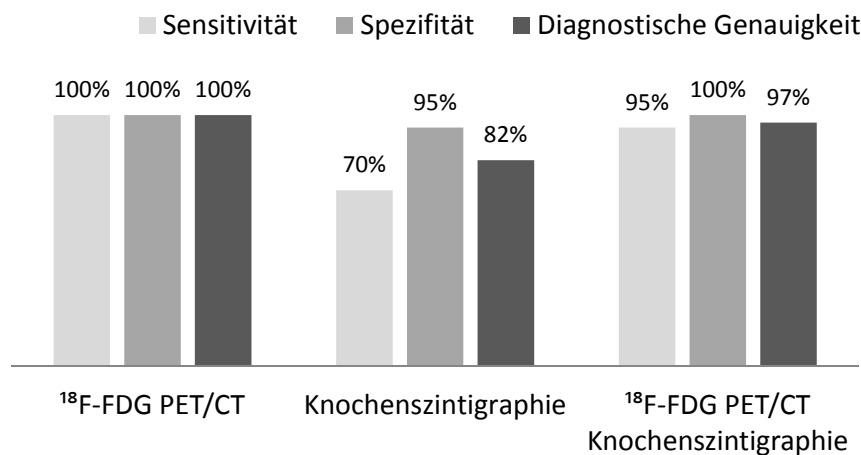


Abbildung 11 Ergebnisse der Fall-basierten Analyse

3.3. Läsion-basierte Analyse

Die Auswertung der ^{18}F -FDG PET/CT-Scans und $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP Skelettszintigraphie ist in Tabelle 2 wiedergegeben. Insgesamt wurden bei der Auswertung der ^{18}F -FDG PET/CTs 17 benigne Knochenläsion, zwei wahrscheinlich nicht maligne Läsionen und 56 maligne Knochenläsionen gefunden.

Die Skelettszintigramme wurden unabhängig voneinander von zwei nuklearmedizinischen Fachärzten (Reader A und Reader B) ausgewertet.

Reader A fand 6 benigne, 11 wahrscheinlich nicht maligne, 22 verdächtige, 15 wahrscheinlich maligne und 21 maligne Knochenherde.

Reader B beurteilte dieselben Skelettszintigraphien und fand 4 benigne, 13 wahrscheinlich nicht maligne, 22 verdächtige, 6 wahrscheinlich maligne und 30 maligne Knochenherde.

Insgesamt wurden anhand der ^{18}F -FDG PET/CT und Skelettszintigraphie 68 Läsionen als positiv für maligne Knochenbeteiligung eingestuft. 24 wurden sowohl in der ^{18}F -FDG PET/CT als auch in der $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP Skelettszintigraphien identifiziert, 32 nur im ^{18}F -FDG PET/CT und 11 nur mit der Skelettszintigraphie (davon waren 7 nicht im „field of view“ des ^{18}F -FDG PET/CT).

Tabelle 2 Ergebnisse der Auswertung für PET/CT (Reader C+D), Skelettszintigraphie (Reader A und B) und die gemeinsame Auswertung (Reader A+C+D)

Läsionen	Wertung	PET/CT	Reader A	Reader B	PET/CT + KS
Kopf	(1)	1			1
	(2)				
	(3)				
	(4)				
	(5)	2	7	7	
cervicale Wirbelsäule	(1)	1			1
	(2)				
	(3)				
	(4)				
	(5)	2			2
thorakale Wirbelsäule	(1)	5			5
	(2)				
	(3)				
	(4)		6	6	
	(5)	12			12
lumbale Wirbelsäule	(1)	2			2
	(2)		2	2	
	(3)				
	(4)		4		
	(5)	7		4	7
Sakrum	(1)			1	
	(2)		1		
	(3)		5	5	
	(4)		1	2	
	(5)	6	1		6
Pelvis	(1)	3	1	1	3
	(2)	2	1		2
	(3)		6	7	
	(4)		1	1	
	(5)	12			12
Sternum	(1)	1			1
	(2)		1	1	
	(3)				
	(4)				
	(5)				
Skapula (li)	(1)				
	(2)				
	(3)		1	1	
	(4)				
	(5)	1			1
Skapula (re)	(1)				
	(2)				
	(3)				
	(4)				
	(5)				
Clavikula (li)	(1)				
	(2)				
	(3)		1	1	
	(4)				
	(5)				

Läsionen	Wertung	PET/CT	Reader A	Reader B	PET/CT + KS
Clavikula (re)	(1)	1			1
	(2)				
	(3)				
	(4)				
	(5)				
ant. Rippen (li)	(1)				
	(2)				
	(3)				
	(4)				
	(5)		1	1	
post. Rippen (li)	(1)				
	(2)				
	(3)				
	(4)		2	1	
	(5)	1		1	1
ant. Rippen (re)	(1)				
	(2)				
	(3)				
	(4)				
	(5)		1	1	
post. Rippen (re)	(1)				
	(2)				
	(3)				
	(4)				
	(5)				
obere Extremität (li)	(1)	1		1	1
	(2)				
	(3)		4	3	
	(4)				
	(5)				
untere Extremität (li)	(1)	1	2		1
	(2)		5	7	
	(3)		2	2	
	(4)				
	(5)	6	7	7	6
obere Extremität (re)	(1)	1		1	1
	(2)				
	(3)		2	1	
	(4)				
	(5)	2	1	1	2
untere Extremität (re)	(1)		3		
	(2)		1	3	
	(3)		1	2	
	(4)		1	2	
	(5)	5	3	2	5

(1)=benigne, (2)=wahrscheinlich nicht maligne, (3)=verdächtig, (4)=wahrscheinlich maligne, (5)=maligne

3.4. 4-Felder Tafel Analyse

Die Auswertungsergebnisse aller Fälle wurden mittels McNemar-Test verglichen. Die Nullhypothese besagt, dass sich die gegeneinander verglichenen Testverfahren unterscheiden.

^{18}F -FDG PET/CT vs. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP Skelettszintigraphie

Der Vergleich von ^{18}F -FDG PET/CT und Skelettszintigraphie ergab einen nicht signifikanten p-Wert von 0,125.

PET/CT vs. Skelettszintigraphie 4-Felder Tafel

		Skelettszintigraphie		Total
		negativ	positiv	
PET/CT	negativ	18	1	19
	positiv	6	14	20
Total		24	15	39

Chi-Square Tests

	Value	Exact Sig. (2-sided)
McNemar Test		0.125 ^a
N of Valid Cases	39	

a. Binomial distribution used.

^{18}F -FDG PET/CT vs. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP Skelettszintigraphie + ^{18}F -FDG PET/CT

Der Vergleich von ^{18}F -FDG PET/CT und Skelettszintigraphie + ^{18}F -FDG PET/CT ergab einen nicht signifikanten p-Wert von 1.

PET/CT vs. PET/CT + Skelettszintigraphie 4-Felder Tafel

		PET/CT+ Skelettszintigraphie		Total
		negativ	positiv	
PET/CT	negativ	19	0	19
	positiv	1	19	20
Total		20	19	39

Chi-Square Tests

	Value	Exact Sig. (2-sided)
McNemar Test		1.000 ^a
N of Valid Cases	39	

a. Binomial distribution used.

^{99m}Tc-MDP Skelettszintigraphie vs. ^{99m}Tc-MDP Skelettszintigraphie + ¹⁸F-FDG PET/CT

Der Vergleich von Skelettszintigraphie und Skelettszintigraphie + ¹⁸F-FDG PET/CT ergab einen nicht signifikanten p-Wert von 0,219.

PET/CT+ Skelettszintigraphie vs. Skelettszintigraphie 4-Felder Tafel

		Skelettszintigraphie		Total
		negativ	positiv	
PET/CT+KS	negativ	19	1	20
	positiv	5	14	19
Total		24	15	39

Chi-Square Tests

	Value	Exact Sig. (2-sided)
McNemar Test		0.219 ^a
N of Valid Cases	39	

a. Binomial distribution used.

3.5. Identifikation von Knochenmetastasen

Insgesamt waren in drei Fällen Knochenmetastasen nachgewiesen. Das ^{18}F -FDG PET/CT konnte alle drei Fälle als positiv für maligne Knochenbeteiligung identifizieren. In einem Fall von multiplen Knochenmetastasen lagen einige der Läsionen jedoch außerhalb des ^{18}F -FDG PET/CT Feldes. Diese Metastasen wurden in der Skelettszintigraphie positiv befundet.

Die $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP Skelettszintigraphie zeigte insgesamt nur einen von drei Fällen mit Knochenmetastasen.

3.6. Bewertung der Skelettszintigraphie

Nur in einem von 39 Fällen ergab sich durch die Hinzunahme der Skelettszintigraphie zum ^{18}F -FDG PET/CT eine geänderte Beurteilung der Knochenläsionen. In diesem Fall bewerteten die auswertenden Ärzte die Hinzunahme des Knochenszintigramms als hilfreich. Die Beurteilung des ^{18}F -FDG PET/CT wurde aufgrund des Skelettszintigramms von initial positiv auf negativ für maligne Knochenbeteiligung geändert. In der klinischen Patientenakte war jedoch der Nachweis einer singulären Knochenmetastase beschrieben. In diesem Fall war folglich die Auswertung von ^{18}F -FDG PET/CT + Skelettszintigraphie falsch negativ.

4. DISKUSSION

In der vorliegenden Studie wurde die Fragestellung behandelt, ob eine zusätzliche Skelettszintigraphie bei pädiatrischen Sarkompatienten, welche ein ^{18}F -FDG PET/CT erhalten, zusätzliche Informationen über maligne Knochenbeteiligung erbringt.

Die Bildgebung von Sarkomen erwachsener Patienten mittels ^{18}F -FDG PET und ^{18}F -FDG PET/CT ist eingehend untersucht worden (Benz, Tchekmedyan et al. 2009).

In diesen Studien konnte gezeigt werden, dass sowohl Knochen- als auch

Weichteilsarkome einen stark ausgeprägten glykolytischen Phänotyp besitzen.

Darüber hinaus konnte nachgewiesen werden, dass sich die PET zur Darstellung von Knochenmetastasen (Franzius, Sciuk et al. 2000) und Lokalrezidiven primärer

Knochtumoren (Franzius, Daldrup-Link et al. 2002) eignet.

Zum Staging von Sarkompatienten gehören standardmäßig konventionelle

Bildgebung mittels Röntgenbild, MRT und/oder CT, Skelettszintigraphie und

zunehmend auch die ^{18}F -FDG PET/CT. Der aktuelle Goldstandard zur Darstellung von

Lungenmetastasen ist die Thorax-CT. In einer Studie von Iagaru et al. zeigte die CT

eine höhere Detektionsrate pulmonaler Metastasen als die ^{18}F -FDG PET und ^{18}F -FDG PET/CT (Iagaru, Quon et al. 2006). Eine Eigenschaft der ^{18}F -FDG PET/CT, welche von

klinischem Nutzen sein könnte, ist, dass sie den heterogenen metabolischen

Charakter von Sarkomen darstellt. Diese Information kann dazu beitragen, Biopsien

gezielt in den stoffwechselaktivsten Regionen des Tumors zu entnehmen (Folpe,

Lyles et al. 2000).

Ein weiterer Forschungsschwerpunkt ist das Therapiemonitoring von

Sarkompatienten mittels ^{18}F -FDG PET/CT. In einer prospektiven Studie wurden 42

Patienten mit high-grade Weichteilsarkomen eingeschlossen, welche einer

neoadjuvanten Chemotherapie mit anschließender chirurgischer Resektion des Primärtumors unterzogen wurden (Evilevitch, Weber et al. 2008). Nach neoadjuvanter Chemotherapie wurde eine Nekroserate von >90% im Resektat als Therapieansprechen definiert (Hudson, Jaffe et al. 1990). Die Änderung des SUV vor und nach neoadjuvanter Therapie korrelierte signifikant mit der Nekroserate im Resektat, während die morphologische Größe der Läsion im CT keine Korrelation mit der Nekroserate zeigte (Evilevitch, Weber et al. 2008). Ähnliche Daten wurden bei Patienten mit Knochensarkomen erhoben (Benz, Czernin et al. 2010). In einer weiteren Studie wurden 50 Patienten mit high-grade Weichteilsarkomen bereits nach dem ersten Chemotherapiezyklus mit ^{18}F -FDG PET/CT untersucht. Auch hier fand sich eine Korrelation zwischen SUV-Differenz und histopathologischem Ansprechen auf neoadjuvante Chemotherapie (Benz, Czernin et al. 2009).

^{18}F -FDG PET und ^{18}F -FDG PET/CT findet zunehmend Einzug in die klinische Bildgebung von Kindern mit onkologischen Erkrankungen (Stauss, Franzius et al. 2008). Dabei konnte gezeigt werden, dass ein Großteil der pädiatrischen Tumoren stark ^{18}F -FDG-aufnehmend sind (Shulkin, Mitchell et al. 1995; Jadvar, Connolly et al. 2007). Auch für kindliche Sarkome konnte ein ausgeprägter glykolytischer Phänotyp nachgewiesen werden (Walter, Federman et al. 2011).

Bisher gibt es jedoch nur wenige klinische Studien, die die Anwendung von ^{18}F -FDG PET und ^{18}F -FDG PET/CT bei pädiatrischen Sarkompatienten untersuchen. Es finden sich in der Literatur jedoch mehrere Fallberichte, die den Nutzen der ^{18}F -FDG PET und ^{18}F -FDG PET/CT zu Diagnostik und Staging dieser Patienten beschrieben.

Ben Arush et al. berichteten über ein positives Lymphknotenstaging mittels ^{18}F -FDG PET bei drei Patienten mit kindlichen alveolärem Rhabdomyosarkom der Extremitäten (Ben Arush, Bar Shalom et al. 2006). Ein Fallbericht über eine 15-jährige Patientin mit einem primären Angiosarkom der Brust wurde von Gatcombe et al. veröffentlicht. Die ^{18}F -FDG PET/CT konnte zur Darstellung des Primärtumors und der Fernmetastasen genutzt werden (Gatcombe, Olson et al. 2010). Lee et al. berichteten über das Staging eines Patienten mit metastasiertem undifferenzierten embryonalen Lebersarkom mittels ^{18}F -FDG PET/CT (Lee, Kwon et al. 2009). In einem Pictorial Essay berichteten McCarville et al. über erste Erfahrungen mit der ^{18}F -FDG PET/CT Bildgebung kindlicher Sarkome unterschiedlicher Histologie. Die Autoren sahen den besonderen Nutzen der kombinierten metabolischen und morphologischen Bildgebung in der Detektion unbekannter Primärtumoren und Metastasen in ungewöhnlicher Lokalisation (McCarville, Christie et al. 2005).

Die diagnostische Wertigkeit der ^{18}F -FDG PET zur Diagnostik von Knochenläsionen bei kindlichen Sarkomen wurde von Volker et al. in einer prospektiven multizentrischen Studie mit 46 Patienten untersucht. In dieser Studie wurde läsionsbasiert eine Sensitivität von 88% ermittelt. Im Vergleich dazu hatten konventionelle Bildgebungsmethoden (einschließlich Skelettszintigraphie) eine Sensitivität von 57%. Bei der Patienten-basierten Analyse ergab sich für das ^{18}F -FDG PET eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 91% (Volker, Denecke et al. 2007).

Diese Ergebnisse sind eingeschränkt vergleichbar mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie, da in dieser die ^{18}F -FDG PET/CT untersucht wurde. Diese zeigte

die Patienten-basierten Analyse eine Sensitivität von 100%, die Spezifität lag ebenfalls bei 100% und war damit etwas besser als die Spezifität der ^{18}F -FDG PET in der Studie von Volker et al., was möglicherweise durch die zusätzliche morphologische Information des CT-Datensatzes zur PET erklärt werden kann. Eine Läsionsbasierte Analyse wurde in der vorliegenden Studie nicht durchgeführt.

Andere Studien untersuchten den diagnostischen Wert bei der Detektion von Rezidiven, Lymphknotenbefall oder der Darstellung des Primärtumors. Eine Sensitivität von 71 – 100% und Spezifität von 80 – 100% für ^{18}F -FDG PET und ^{18}F -FDG PET/CT wurden in unterschiedlichen Studien ermittelt (Mody, Bui et al. ; Arush, Israel et al. 2007; Tateishi, Hosono et al. 2007).

Arush et al. beschrieben in einer retrospektiven Studie an 19 pädiatrische Sarkompatienten eine Sensitivität der ^{18}F -FDG PET/CT von 100%, eine Spezifität von 92% und eine diagnostische Genauigkeit von 95% bei der Diagnostik von Lokalrezidiven (Arush, Israel et al. 2007). Diese Werte sind gut vergleichbar mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie. Ein Vergleich zur konventionellen Diagnostik wurde in der Studie von Arush et al. nicht durchgeführt, sondern die ^{18}F -FDG PET/CT wurde dezidiert als ergänzende Untersuchungsmethode zur konventionellen Diagnostik untersucht.

Fernrezidive wurden in der Studie von Arush et al. bei 80% der Patienten und Fernmetastasen bei 77% der Patienten durch die ^{18}F -FDG PET/CT nachgewiesen, wobei die Diagnostik von Knochenmetastasen mit einer Detektionsrate von 88% über der von Lymphknoten (75%) und pulmonalen Metastasen (67%) lag (Arush, Israel et al. 2007). In der vorliegenden Studie wurden lediglich Knochenherde

(primäre Knochentumoren und Knochenmetastasen) untersucht. Über die Diagnostische Wertigkeit der ^{18}F -FDG PET/CT bei Lymphknoten- und Weichteilmetastasen kann demnach keine Aussage getroffen werden.

Die diagnostische Genauigkeit der ^{18}F -FDG PET/CT bezüglich der Diagnostik von Lymphknoten- und Fernmetastasen wurde von Tateishi et al. in einer retrospektiven Studie an 50 pädiatrischen Sarkompatienten ermittelten. Dabei zeigte die ^{18}F -FDG PET/CT eine Sensitivität von 71% bei der Diagnostik von Fernmetastasen (Tateishi, Hosono et al. 2007). Dieser Wert liegt deutlich unter dem in der vorliegenden Studie ermittelten Wert bei Diagnostik von Knochenherden. Es ist jedoch anzumerken, dass die Mehrzahl der durch die ^{18}F -FDG PET/CT in dieser Auswertung nicht festgestellten Fernmetastasen in der Studie von Tateishi et al. pleural und peritoneal lokalisiert waren. Darüber hinaus ist in dieser Studie die Sensitivität der ^{18}F -FDG PET/CT deutlich höher als die alleinige ^{18}F -FDG PET mit 29%. In der Studie von Tateishi et al. wurde für die ^{18}F -FDG PET/CT eine hohe Spezifität von 100% und eine diagnostische Wertigkeit von 86% nachgewiesen, vergleichbar mit den Werten der hier vorliegenden Studie. In der Zusammenschau weisen die Ergebnisse darauf hin, dass die Diagnostische Wertigkeit der ^{18}F -FDG PET/CT zur Darstellung von Knochenherden höher ist, als für die Darstellung von Weichteilläsionen.

In einer neueren, retrospektiven Studie von Federico et al. an 30 kindlichen Patienten mit neu diagnostiziertem Rhabdomyosarkom war die ^{18}F -FDG PET/CT in der Diagnostik von Lymphknoten-, Weichteil- und Knochenmetastasen, sowie der Diagnostik von diffusem Knochenmarkbefall der konventionellen Bildgebung (CT,

MRT und Skelettszintigraphie) überlegen ist (Federico, Spunt et al. 2013). Bezüglich der Diagnostik von Lymphknotenmetastasen lag die Sensitivität der ^{18}F -FDG PET/CT bei 94%, die Spezifität bei 100%. In dieser Studie wiesen nur drei der eingeschlossenen Patienten Knochenmetastasen auf. Die Knochenbeteiligung wurde bei allen drei Patienten in der ^{18}F -FDG PET/CT nachgewiesen, während nur ein Patient einen positiven Befund der Skelettszintigraphie hatte. Bei zwei Patienten wurden Knochenläsionen im Skelettszintigramm nicht nachgewiesen. Die Autoren dieser Studie empfehlen anhand dieser Ergebnisse gegebenenfalls auf eine Skelettszintigraphie im Rahmen des Staging zu verzichten, wenn eine ^{18}F -FDG PET/CT durchgeführt wird.

In der vorliegenden retrospektiven Studie mit 29 Patienten sind 13 Patienten mit nachgewiesener Knochenbeteiligung eingeschlossen worden. Im Vergleich von Skelettszintigraphie und ^{18}F -FDG PET/CT zeigt sich ebenfalls eine deutlich geringere diagnostische Genauigkeit der konventionellen Skelettszintigraphie sowohl in der Patienten-basierten als auch in der Fall-basierten Analyse.

Als zweiter Endpunkt wurde ermittelt, ob die diagnostische Auswertung des ^{18}F -FDG PET/CT alleine ein signifikant abweichendes Ergebnis liefert von der diagnostischen Auswertung der Skelettszintigraphie zusätzlich zur ^{18}F -FDG PET/CT, dies unterscheidet die vorliegende Studie von den oben zitierten Studien.

Es wurden die jeweiligen Auswertungsergebnisse mit dem McNemar-Test verglichen. Statistisch signifikante Unterschiede konnten jedoch nicht nachgewiesen werden.

Das bedeutet, dass sich die diagnostische Genauigkeit der ^{18}F -FDG PET/CT durch die Hinzunahme der Skelettszintigraphie nicht verändert.

In der gemeinsamen Auswertung von ^{18}F -FDG PET/CT und Skelettszintigraphie wurden die befundenden Fachärzte darüber hinaus gebeten zu bewerten, ob sie die Skelettszintigraphie als hilfreich oder als nicht hilfreich einstufen würden. In 38 von 39 Fällen wurde die Szintigraphie als nicht hilfreich bewertet. In diesen Fällen änderte die Hinzunahme der Skelettszintigraphie zum ^{18}F -FDG PET/CT die Beurteilung des Knochenstatus nicht. In einem Fall änderten die Ärzte ihre Meinung aufgrund der Skelettszintigraphie. Der Befund zur malignen Knochenbeteiligung in diesem Fall wurde von ursprünglich positiv zu negativ geändert. Dies erwies sich als falsch negative Aussage. Die Skelettszintigraphie wurde in diesem Fall als hilfreich eingestuft, sie führte jedoch zu einer falschen Diagnose. Dadurch ergab sich für die kombinierte Auswertung von Skelettszintigraphie und ^{18}F -FDG PET/CT ein niedrigerer diagnostischer Wert als für die Auswertung der ^{18}F -FDG PET/CT allein. Zusammengefasst weisen diese Ergebnisse darauf hin, dass die Skelettszintigraphie keinen zusätzlichen Informationsgewinn über die maligne Knochenbeteiligung liefert.

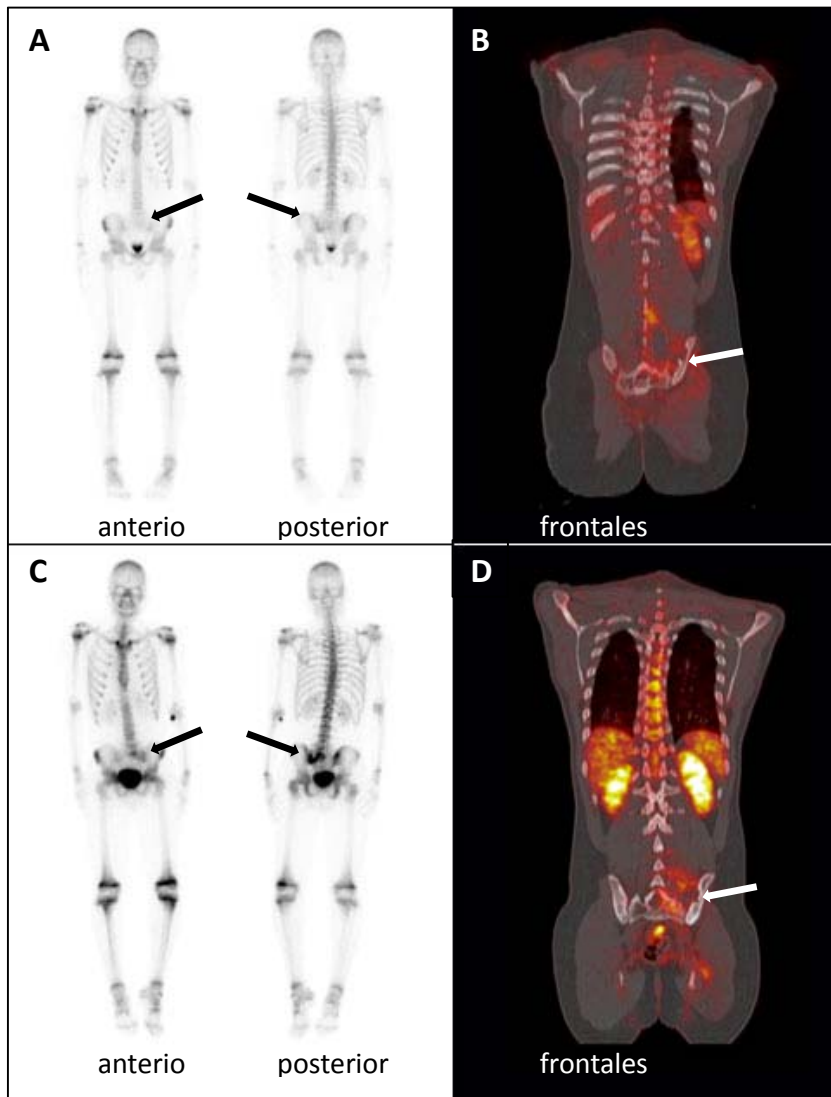
Insgesamt wies die Auswertung der Skelettszintigraphie einen höheren Anteil an nicht klar positiven bzw. nicht klar negativen Ergebnissen auf, während die Auswertung für die ^{18}F -FDG PET/CT fast ausschließlich eindeutig benigne oder maligne ergab (siehe Tabelle 2). Die Skelettszintigraphie ist ein relativ unspezifisches Untersuchungsverfahren und weist eine hohe Anzahl von falsch positiven Befunden auf (Fogelman, Cook et al. 2005). Im klinischen Alltag führen nicht eindeutige Ergebnisse häufig dazu, dass weitere bildgebende Maßnahmen angeordnet werden, was zu einer vermehrten Strahlenbelastung der Patienten führen kann.

Für die Auswertung von Skelettszintigrammen pädiatrischer Patienten ergeben sich des Weiteren Schwierigkeiten durch das physiologische Verteilungsmuster des Tracers und durch die oftmals schwierig zu erhebende Anamnese.

Die Skelettszintigraphie gilt allgemein als Test mit einer hohen Sensitivität. In dieser Studie fällt die Szintigraphie hauptsächlich durch ihre geringe Sensitivität auf. Dies ist auf einen relativ hohen Anteil von falsch negativen Ergebnissen zurückzuführen.

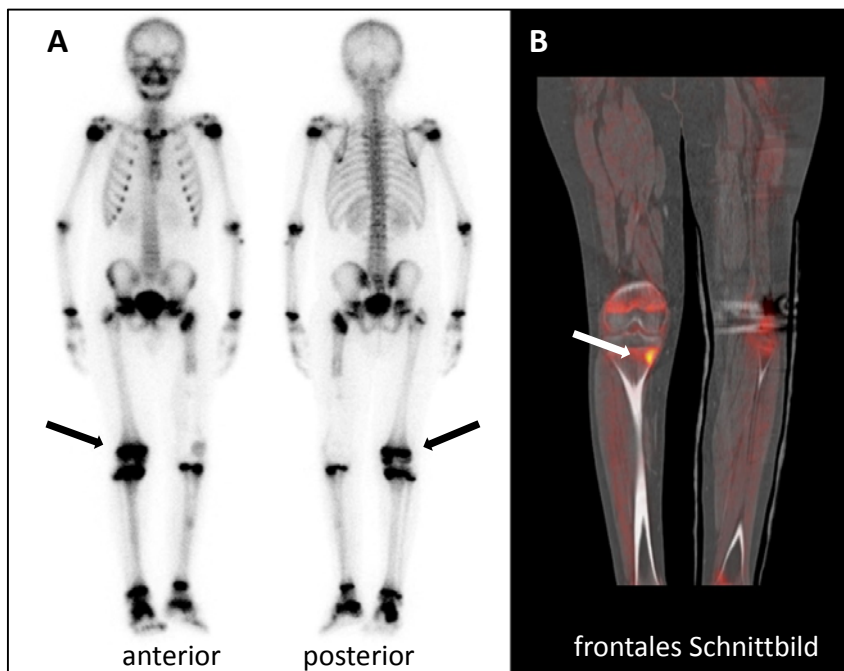
Insgesamt wurden 6 Fälle falsch negativ beurteilt. In drei Fällen handelte es sich jeweils um denselben Patienten mit einem Ewing Sarkom paravertebral, welches das Os Sakrum arroderte. Dieser Patient wurde insgesamt viermal szintigraphisch untersucht. Erst im fortgeschrittenen Stadium zeigte sich in der ventralen und posterioren Ansicht ein deutlicher Herd im Os Sakrum.

Abbildung 12



*Ewing Sarkome des linken Os Sakrum bei einem 14-jährigen Patienten. Die Skelettszintigraphie **A** im April 2008 wurde als negativ für maligne Knochenbeteiligung bewertet. Die ^{18}F -FDG PET/CT **B** von April 2008, die Szintigraphie **C** von Sept 2009 und die PET/CT **D** von Sept 2009 wurden als positiv bewertet.*

Ein weiterer Fall, in welchem die Skelettszintigraphie falsch negativ ausfiel, führte zur falsch negativen Beurteilung in der Zusammenschau von ^{18}F -FDG PET/CT und Skelettszintigraphie. Es handelte sich dabei um einen Patienten mit einem Rhabdomyosarkom der Fossa infratemporalis, welches die Mandibula arrodierete. Dieser Knochenherd zeigte keine vermehrte Speicherung in der Skelettszintigraphie. Die letzten beiden falsch negativen Ergebnisse erklären sich durch Metastasen, welche in der Skelettszintigraphie nicht als solche erkannt wurden. Die Knocheninvasion wurden jedoch im ^{18}F -FDG PET/CT eindeutig diagnostiziert. Ein weiterer Fall zeigte eine Metastase in der rechten Tibia, kontralateral zum Primärtumor. Dieser befand sich im linken Femur, welcher zum Zeitpunkt der Skelettszintigraphie und des ^{18}F -FDG PET/CT bereits operativ entfernt und durch eine Prothese ersetzt war. Die Speicherung im rechten Knie konnte daher nicht im Seitenvergleich beurteilt werden.

Abbildung 13

Bilder eines 11-jährigen Patienten mit Osteosarkom des linken Femur. Zustand nach Resektion. Die Skelettszintigraphie **A** wurde als negativ für maligne Knochenbeteiligung bewertet. Die ^{18}F -FDG PET/CT **B** zeigte eine Knochenmetastase im rechten Tibiakopf und wurde daher als positiv für maligne Knochenbeteiligung bewertet.

In einem anderen Fall wurden Herde, die sich in der unteren Lendenwirbelsäule befanden, in der Skelettszintigraphie als wahrscheinlich benigne und zweifelhaft beurteilt. Die Metastasen befanden sich in den Wirbelbögen. Die Mehrspeicherung war somit lateral und dorsal zu erkennen. Dies ist eine typische Lokalisation für degenerative Veränderung aber eine ungewöhnliche Lokalisation für Metastasen, welche gewöhnlich im besser durchbluteten Wirbelkörper auftreten (Davies 2001).

Die Hauptlimitation dieser Studie ist die geringe Patientenzahl, was sich dadurch erklärt, dass Sarkome eine seltene onkologische Erkrankung darstellen. Darüber hinaus werden nicht alle pädiatrischen Sarkompatienten standardisiert mit ^{18}F -FDG PET/CT und Skelettszintigraphie untersucht.

Einige der Patienten werden in der Auswertung mehr als einmal erfasst. Sie sind mehrfach mit jeweils ^{18}F -FDG PET/CT und Skelettszintigraphie in kurzen Abständen untersucht worden. Die Entscheidung, diese Patienten als unterschiedliche Fälle in die Analyse einfließen zu lassen, wird dadurch gerechtfertigt, dass die Untersuchungen in der klinischen Routine angeordnet wurden. Die behandelnden Ärzte hatten demnach einen Informationszugewinn aus der Kombination von ^{18}F -FDG PET/CT und Skelettszintigraphie erwartet.

In dieser Studie wurden ^{18}F -FDG PET/CT und Skelettszintigramme ausgewertet, die in einem Zeitraum von 5 Jahren erstellt wurden. Den auswertenden Ärzten wurden lediglich die anterioren und posterioren Spätaufnahmen der Knochenszintigramme vorgelegt. In einigen Fällen waren darüber hinaus Zielaufnahmen von bestimmten Körperregionen verfügbar, welche ebenfalls zur Auswertung heran gezogen wurden. Es war den Ärzten jedoch nicht möglich, wie im klinischen Alltag, zusätzliche Aufnahmen anzufordern.

Eine weitere Einschränkung dieser Studie besteht darin, dass es sich um ein vorselektiertes Patientenkollektiv handelte. Es wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, die eine histopathologisch bestätigte Sarkomdiagnose hatten. Die befundenden Ärzte waren sich dieser Tatsache bewusst. Der diagnostische Wert des ^{18}F -FDG PET/CT und der Skelettszintigraphie, welcher in dieser Studie berichtet wird ist demzufolge nicht absolut zu sehen.

In dieser Studie wurde dezidiert die Diagnostik von Knochenmetastasen untersucht. Die ^{18}F -FDG PET/CT hat darüber hinaus einen entscheidenden Stellenwert in der Diagnostik von Lymphknoten- und Weichteilmetastasen, wohingegen die Skelettszintigraphie als spezifische Untersuchung des Knochenstoffwechsels keinen Informationen über Metastasen außerhalb des Skelettsystems liefern kann. Lediglich in Einzelfällen können sich Weichteilmetastasen von Osteosarkomen in der Skelettszintigraphie darstellen, wie auch in dieser Studie am Beispiel eines Osteosarkoms des Herzens (siehe Abbildung 9).

5. ZUSAMMENFASSUNG/THESEN

Die ^{18}F -FDG PET/CT als Kombination aus metabolischer und anatomischer Bildgebung (Wahl, Quint et al. 1993) wird insbesondere bei der Diagnostik und zum Staging onkologischer Erkrankungen genutzt. Sie stellt das biologische Verhalten von Tumoren dar und kann daher als Biomarker für die Prognose von Tumorerkrankungen dienen (Gambhir, Czernin et al. 2001). Krebserkrankungen sind in den Industriestaaten nach Unfällen die zweithäufigste Todesursache im Kindesalter (Kaatsch 2010). Etwa 90% der in der ersten Lebensdekade diagnostizierten Tumoren sind nicht-epithelialen Ursprungs (Miller, Young et al. 1995). Sarkome zählen zu den häufigsten extrakraniellen soliden pädiatrischen Tumoren und metastasieren hauptsächlich regionär nodal, pulmonal und ossär. Die ^{18}F -FDG PET/CT hat einen höheren diagnostischen Wert für das Staging und Re-staging von pädiatrischen Tumoren als die ^{18}F -FDG PET. Entsprechend der ALARA-Prinzipien („As Low As Reasonably Achievable“) (Sadetzki and Mandelzweig 2009) muss die Strahlenexposition von Patienten so gering wie möglich gehalten werden. Dies gilt aufgrund der höheren Strahlensensibilität insbesondere für pädiatrische Patienten.

In der Literatur finden sich überwiegend Studien, welche die Rolle der ^{18}F -FDG PET/CT als Ergänzung zu konventionellen Bildgebungsmethoden untersuchen. In dieser Studie wurde hingegen untersucht, ob Patienten, welche zum Staging bzw. Re-Staging eine ^{18}F -FDG PET/CT Bildgebung erhalten, von der Durchführung einer zusätzlichen konventionellen Skelettszintigraphie zur Beurteilung maligner Knochenbeteiligung profitieren.

In einer retrospektiven Auswertung wurden die diagnostische Genauigkeit, Sensitivität und Spezifität der Diagnostik maligner Knochenbeteiligung 1. der Skelettszintigraphie, 2. der ^{18}F -FDG PET/CT und 3. der Kombination von Skelettszintigraphie und ^{18}F -FDG PET/CT ermittelt. Eine Patienten-basierte, Fall-basierte und Läsions-basierte Analyse wurden durchgeführt.

Es wurden pädiatrische Patienten (Alter <18 Jahre bei Erstdiagnose) mit histologisch gesichertem Sarkom eingeschlossen, die im Zeitraum von Januar 2005 bis Februar 2010 einer ^{18}F -FDG PET/CT und innerhalb von 31 Tagen ebenfalls einer Skelettszintigraphie unterzogen wurden. Jedes korrespondierende Paar aus ^{18}F -FDG PET/CT und Skelettszintigraphie wurde als ein Fall definiert. Es wurden 29 Patienten (Durchschnittsalter 12 ± 5 Jahre) eingeschlossen, von denen 21 Patienten Knochensarkome (Osteosarkom; $n=9$, Ewing Sarkom; $n=12$) und 8 Patienten Weichteilsarkome hatten. Insgesamt wurden 39 Fälle bestehend aus ^{18}F -FDG PET/CT und korrespondierendem Skelettszintigramm beurteilt.

Alle Untersuchungen wurden bezüglich maligner ossärer Läsionen anhand einer 5-Punkteskala ausgewertet. Insgesamt wurden dabei drei Auswertungsdurchgänge durchgeführt, in welchen zunächst die Skelettszintigramme, dann die ^{18}F -FDG PET/CTs und anschließend eine Zusammenschau korrespondierender Untersuchungen beurteilt wurden.

Die ^{18}F -FDG PET/CT zeigte eine Sensitivität, Spezifität und diagnostische Genauigkeit von 100% in der Patienten- und Fall-basierten Analyse. Die Skelettszintigraphie zeigte Patienten-/Fall-basiert eine Sensitivität von 85%/70%, Spezifität von 94%/95% und diagnostische Genauigkeit von 90%/82%. Die Zusammenschau von ^{18}F -FDG

PET/CT und Skelettszintigraphie zeigte eine Sensitivität von 92%/95%, Spezifität von 100%/100% und diagnostische Genauigkeit von 97%/97% Patienten-/Fall-basiert.

Die Anzahl der diagnostizierten ossären Läsionen mittels ^{18}F -FDG PET/CT und Skelettszintigraphie war nicht signifikant unterschiedlich ($p=0.125$), ebenso zeigte der Vergleich von ^{18}F -FDG PET/CT und Skelettszintigraphie mit der alleinigen ^{18}F -FDG PET/CT ($p=1$) oder die alleinige Skelettszintigraphie mit der Skelettszintigraphie in Kombination mit der ^{18}F -FDG PET/CT ($p=0.219$) keine signifikante Differenz.

Die in dieser Studie erhobenen Daten deuten darauf hin, dass pädiatrische Sarkompatienten, die eine ^{18}F -FDG PET/CT zum Staging erhalten nicht von einer zusätzlichen Skelettszintigraphie zur Diagnostik von Knochenmetastasen profitieren.

6. REFERENZEN

- Arndt, C. A. and W. M. Crist (1999). "Common musculoskeletal tumors of childhood and adolescence." N Engl J Med **341**(5): 342-352.
- Arush, M. W., O. Israel, et al. (2007). "Positron emission tomography/computed tomography with 18fluoro-deoxyglucose in the detection of local recurrence and distant metastases of pediatric sarcoma." Pediatr Blood Cancer **49**(7): 901-905.
- Balamuth, N. J. and R. B. Womer "Ewing's sarcoma." Lancet Oncol **11**(2): 184-192.
- Banerjee, S., M. R. Pillai, et al. (2001). "Evolution of Tc-99m in diagnostic radiopharmaceuticals." Semin Nucl Med **31**(4): 260-277.
- Ben Arush, M. W., R. Bar Shalom, et al. (2006). "Assessing the use of FDG-PET in the detection of regional and metastatic nodes in alveolar rhabdomyosarcoma of extremities." J Pediatr Hematol Oncol **28**(7): 440-445.
- Benz, M. R., J. Czernin, et al. (2009). "FDG-PET/CT imaging predicts histopathologic treatment responses after the initial cycle of neoadjuvant chemotherapy in high-grade soft-tissue sarcomas." Clin Cancer Res **15**(8): 2856-2863.
- Benz, M. R., J. Czernin, et al. "FDG-PET/CT Imaging Predicts Histopathologic Treatment Responses after Neoadjuvant Therapy in Adult Primary Bone Sarcomas." Sarcoma **2010**: 143540.
- Benz, M. R., V. Evilevitch, et al. (2008). "Treatment monitoring by 18F-FDG PET/CT in patients with sarcomas: interobserver variability of quantitative parameters in treatment-induced changes in histopathologically responding and nonresponding tumors." J Nucl Med **49**(7): 1038-1046.
- Benz, M. R., N. Tchekmedyian, et al. (2009). "Utilization of positron emission tomography in the management of patients with sarcoma." Curr Opin Oncol **21**(4): 345-351.
- Bernstein, M., H. Kovar, et al. (2006). "Ewing's sarcoma family of tumors: current management." Oncologist **11**(5): 503-519.
- Boellaard, R., M. J. O'Doherty, et al. "FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0." Eur J Nucl Med Mol Imaging **37**(1): 181-200.
- Bovee, J. V. and P. C. Hogendoorn "Molecular pathology of sarcomas: concepts and clinical implications." Virchows Arch **456**(2): 193-199.
- Brenner, D. J. and E. J. Hall (2007). "Computed tomography--an increasing source of radiation exposure." N Engl J Med **357**(22): 2277-2284.
- Brody, A. S., D. P. Frush, et al. (2007). "Radiation risk to children from computed tomography." Pediatrics **120**(3): 677-682.
- Casanova, M., C. Meazza, et al. (2007). "Soft-tissue sarcomas of the extremities in patients of pediatric age." J Child Orthop **1**(3): 195-203.
- Cheson, B. D. (2008). "New staging and response criteria for non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin lymphoma." Radiol Clin North Am **46**(2): 213-223, vii.
- Czernin, J., M. Allen-Auerbach, et al. (2007). "Improvements in cancer staging with PET/CT: literature-based evidence as of September 2006." J Nucl Med **48** Suppl 1: 78S-88S.
- Czernin, J., M. R. Benz, et al. "PET/CT imaging: The incremental value of assessing the glucose metabolic phenotype and the structure of cancers in a single examination." Eur J Radiol **73**(3): 470-480.
- Daldrup-Link, H. E., C. Franzius, et al. (2001). "Whole-body MR imaging for detection of bone metastases in children and young adults: comparison with skeletal scintigraphy and FDG PET." AJR Am J Roentgenol **177**(1): 229-236.
- Davidoff, A. M. "Pediatric oncology." Semin Pediatr Surg **19**(3): 225-233.
- Davies, A. M. (2001). "Imaging in skeletal paediatric oncology." Eur J Radiol **37**(2): 79-94.

- Diller, L., E. J. Chow, et al. (2009). "Chronic disease in the Childhood Cancer Survivor Study cohort: a review of published findings." J Clin Oncol **27**(14): 2339-2355.
- Edwards, A. A. and D. C. Lloyd (1998). "Risks from ionising radiation: deterministic effects." J Radiol Prot **18**(3): 175-183.
- Eftekhari, F. (2009). "Imaging assessment of osteosarcoma in childhood and adolescence: diagnosis, staging, and evaluating response to chemotherapy." Cancer Treat Res **152**: 33-62.
- el-Zeftawy, H., S. I. Heiba, et al. (2001). "Role of repeated F-18 fluorodeoxyglucose imaging in management of patients with bone and soft tissue sarcoma." Cancer Biother Radiopharm **16**(1): 37-46.
- Evilevitch, V., W. A. Weber, et al. (2008). "Reduction of glucose metabolic activity is more accurate than change in size at predicting histopathologic response to neoadjuvant therapy in high-grade soft-tissue sarcomas." Clin Cancer Res **14**(3): 715-720.
- Federico, S. M., S. L. Spunt, et al. (2013). "Comparison of PET-CT and conventional imaging in staging pediatric rhabdomyosarcoma." Pediatr Blood Cancer **60**(7): 1128-1134.
- Federman, N., N. Bernthal, et al. (2009). "The multidisciplinary management of osteosarcoma." Curr Treat Options Oncol **10**(1-2): 82-93.
- Ferrari, A., R. Miceli, et al. (2007). "Adult-type soft tissue sarcomas in paediatric age: a nomogram-based prognostic comparison with adult sarcoma." Eur J Cancer **43**(18): 2691-2697.
- Fletcher, J. W., B. Djulbegovic, et al. (2008). "Recommendations on the use of 18F-FDG PET in oncology." J Nucl Med **49**(3): 480-508.
- Fogelman, I., G. Cook, et al. (2005). "Positron emission tomography and bone metastases." Semin Nucl Med **35**(2): 135-142.
- Folpe, A. L., R. H. Lyles, et al. (2000). "(F-18) fluorodeoxyglucose positron emission tomography as a predictor of pathologic grade and other prognostic variables in bone and soft tissue sarcoma." Clin Cancer Res **6**(4): 1279-1287.
- Franzius, C., H. E. Daldrup-Link, et al. (2002). "FDG-PET for detection of recurrences from malignant primary bone tumors: comparison with conventional imaging." Ann Oncol **13**(1): 157-160.
- Franzius, C., J. Sciuk, et al. (2000). "FDG-PET for detection of osseous metastases from malignant primary bone tumours: comparison with bone scintigraphy." Eur J Nucl Med **27**(9): 1305-1311.
- Fuchs, N. and K. Winkler (1993). "Osteosarcoma." Curr Opin Oncol **5**(4): 667-671.
- Gambhir, S. S. (2002). "Molecular imaging of cancer with positron emission tomography." Nat Rev Cancer **2**(9): 683-693.
- Gambhir, S. S., J. Czernin, et al. (2001). "A tabulated summary of the FDG PET literature." J Nucl Med **42**(5 Suppl): 1S-93S.
- Gatcombe, H. G., T. A. Olson, et al. "Metastatic primary angiosarcoma of the breast in a pediatric patient with a complete response to systemic chemotherapy and definitive radiation therapy: case report and review of the literature." J Pediatr Hematol Oncol **32**(3): 192-194.
- Hall, E. J. (2009). "Radiation biology for pediatric radiologists." Pediatr Radiol **39 Suppl 1**: S57-64.
- Hanahan, D. and R. A. Weinberg (2000). "The hallmarks of cancer." Cell **100**(1): 57-70.
- Hawkins, D. S., S. M. Schuetze, et al. (2005). "[18F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts outcome for Ewing sarcoma family of tumors." J Clin Oncol **23**(34): 8828-8834.
- Heare, T., M. A. Hensley, et al. (2009). "Bone tumors: osteosarcoma and Ewing's sarcoma." Curr Opin Pediatr **21**(3): 365-372.

- Hillner, B. E., B. A. Siegel, et al. (2008). "Impact of positron emission tomography/computed tomography and positron emission tomography (PET) alone on expected management of patients with cancer: initial results from the National Oncologic PET Registry." J Clin Oncol **26**(13): 2155-2161.
- Hillner, B. E., B. A. Siegel, et al. (2008). "Relationship between cancer type and impact of PET and PET/CT on intended management: findings of the national oncologic PET registry." J Nucl Med **49**(12): 1928-1935.
- Hoffmann, E. J., M. E. Phelps, et al. (1976). "Design and performance characteristics of a whole-body positron transaxial tomograph." J Nucl Med **17**(6): 493-502.
- Holmberg, O., J. Malone, et al. "Current issues and actions in radiation protection of patients." Eur J Radiol **76**(1): 15-19.
- Hudson, M., M. R. Jaffe, et al. (1990). "Pediatric osteosarcoma: therapeutic strategies, results, and prognostic factors derived from a 10-year experience." J Clin Oncol **8**(12): 1988-1997.
- Huh, W. W. and S. X. Skapek "Childhood rhabdomyosarcoma: new insight on biology and treatment." Curr Oncol Rep **12**(6): 402-410.
- Iagaru, A., A. Quon, et al. (2006). "F-18 FDG PET/CT evaluation of osseous and soft tissue sarcomas." Clin Nucl Med **31**(12): 754-760.
- Jadvar, H., L. P. Connolly, et al. (2007). "PET and PET/CT in pediatric oncology." Semin Nucl Med **37**(5): 316-331.
- Jager, P. L., W. Vaalburg, et al. (2001). "Radiolabeled amino acids: basic aspects and clinical applications in oncology." J Nucl Med **42**(3): 432-445.
- Kaatsch, P. "Epidemiology of childhood cancer." Cancer Treat Rev **36**(4): 277-285.
- Kelloff, G. J., J. M. Hoffman, et al. (2005). "Progress and promise of FDG-PET imaging for cancer patient management and oncologic drug development." Clin Cancer Res **11**(8): 2785-2808.
- Kim, H. J., P. N. Chalmers, et al. "Pediatric osteogenic sarcoma." Curr Opin Pediatr **22**(1): 61-66.
- Kleis, M., H. Daldrup-Link, et al. (2009). "Diagnostic value of PET/CT for the staging and restaging of pediatric tumors." Eur J Nucl Med Mol Imaging **36**(1): 23-36.
- Krause, B. J., T. Beyer, et al. (2007). "[FDG-PET/CT in oncology. German Guideline]." Nuklearmedizin **46**(6): 291-301.
- Lee, M. K., C. G. Kwon, et al. (2009). "F-18 FDG PET/CT findings in a case of undifferentiated embryonal sarcoma of the liver with lung and adrenal gland metastasis in a child." Clin Nucl Med **34**(2): 107-108.
- Little, M. P. (2003). "Risks associated with ionizing radiation." Br Med Bull **68**: 259-275.
- Love, C., A. S. Din, et al. (2003). "Radionuclide bone imaging: an illustrative review." Radiographics **23**(2): 341-358.
- Ma, J. J., B. K. Kang, et al. (2007). "Pediatric musculoskeletal nuclear medicine." Semin Musculoskelet Radiol **11**(4): 322-334.
- Macheda, M. L., S. Rogers, et al. (2005). "Molecular and cellular regulation of glucose transporter (GLUT) proteins in cancer." J Cell Physiol **202**(3): 654-662.
- Mawlawi, O. and D. W. Townsend (2009). "Multimodality imaging: an update on PET/CT technology." Eur J Nucl Med Mol Imaging **36 Suppl 1**: S15-29.
- McCarville, M. B., R. Christie, et al. (2005). "PET/CT in the evaluation of childhood sarcomas." AJR Am J Roentgenol **184**(4): 1293-1304.
- Meadows, A. T., D. L. Friedman, et al. (2009). "Second neoplasms in survivors of childhood cancer: findings from the Childhood Cancer Survivor Study cohort." J Clin Oncol **27**(14): 2356-2362.
- Meister, P. (2005). "[Histological grading of soft tissue sarcomas: stratification of G2-sarcomas in low- or high-grade malignant tumors]." Pathologe **26**(2): 146-148.

- Mettler, F. A., Jr., W. Huda, et al. (2008). "Effective doses in radiology and diagnostic nuclear medicine: a catalog." Radiology **248**(1): 254-263.
- Meyer, J. S., H. R. Nadel, et al. (2008). "Imaging guidelines for children with Ewing sarcoma and osteosarcoma: a report from the Children's Oncology Group Bone Tumor Committee." Pediatr Blood Cancer **51**(2): 163-170.
- Meyer, W. H. and S. L. Spunt (2004). "Soft tissue sarcomas of childhood." Cancer Treat Rev **30**(3): 269-280.
- Miller, R. W., J. L. Young, Jr., et al. (1995). "Childhood cancer." Cancer **75**(1 Suppl): 395-405.
- Mody, R. J., C. Bui, et al. "FDG PET imaging of childhood sarcomas." Pediatr Blood Cancer **54**(2): 222-227.
- Nadel, H. R. (2007). "Bone scan update." Semin Nucl Med **37**(5): 332-339.
- Nanni, C., D. Rubello, et al. (2006). "18F-FDG PET/CT fusion imaging in paediatric solid extracranial tumours." Biomed Pharmacother **60**(9): 593-606.
- Neville, H. L., R. J. Andrassy, et al. (2000). "Preoperative staging, prognostic factors, and outcome for extremity rhabdomyosarcoma: a preliminary report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study IV (1991-1997)." J Pediatr Surg **35**(2): 317-321.
- Pahade, J., A. Sekhar, et al. (2008). "Imaging of malignant skeletal tumors." Cancer Treat Res **143**: 367-422.
- Pappo, A. S., D. M. Parham, et al. (1999). "Soft tissue sarcomas in children." Semin Surg Oncol **16**(2): 121-143.
- Plathow, C. and W. A. Weber (2008). "Tumor cell metabolism imaging." J Nucl Med **49 Suppl 2**: 43S-63S.
- Russell, R. G. (2007). "Bisphosphonates: mode of action and pharmacology." Pediatrics **119 Suppl 2**: S150-162.
- Sadetzki, S. and L. Mandelzweig (2009). "Childhood exposure to external ionising radiation and solid cancer risk." Br J Cancer **100**(7): 1021-1025.
- Schuetze, S. M., B. P. Rubin, et al. (2005). "Use of positron emission tomography in localized extremity soft tissue sarcoma treated with neoadjuvant chemotherapy." Cancer **103**(2): 339-348.
- Shah, N. B. and S. L. Platt (2008). "ALARA: is there a cause for alarm? Reducing radiation risks from computed tomography scanning in children." Curr Opin Pediatr **20**(3): 243-247.
- Shammas, A. (2009). "Nuclear medicine imaging of the pediatric musculoskeletal system." Semin Musculoskelet Radiol **13**(3): 159-180.
- Shulkin, B. L., D. S. Mitchell, et al. (1995). "Neoplasms in a pediatric population: 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose PET studies." Radiology **194**(2): 495-500.
- Sinha, S. and A. H. Peach "Diagnosis and management of soft tissue sarcoma." BMJ **341**: c7170.
- Stauss, J., C. Franzius, et al. (2008). "Guidelines for 18F-FDG PET and PET-CT imaging in paediatric oncology." Eur J Nucl Med Mol Imaging **35**(8): 1581-1588.
- Stauss, J., K. Hahn, et al. "Guidelines for paediatric bone scanning with 99mTc-labelled radiopharmaceuticals and 18F-fluoride." Eur J Nucl Med Mol Imaging **37**(8): 1621-1628.
- Steliarova-Foucher, E., C. Stiller, et al. (2004). "Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCISproject): an epidemiological study." Lancet **364**(9451): 2097-2105.
- Steliga, M. and A. Vaporciyan (2009). "Surgical treatment of pulmonary metastases from osteosarcoma in pediatric and adolescent patients." Cancer Treat Res **152**: 185-201.
- Strauss, K. J., M. J. Goske, et al. "Image gently: Ten steps you can take to optimize image quality and lower CT dose for pediatric patients." AJR Am J Roentgenol **194**(4): 868-873.

- Tateishi, U., A. Hosono, et al. (2007). "Accuracy of 18F fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in staging of pediatric sarcomas." J Pediatr Hematol Oncol **29**(9): 608-612.
- Thway, K. (2009). "Pathology of soft tissue sarcomas." Clin Oncol (R Coll Radiol) **21**(9): 695-705.
- Townsend, D. W. (2008). "Positron emission tomography/computed tomography." Semin Nucl Med **38**(3): 152-166.
- Vallabhajosula, S. (2007). "(18)F-labeled positron emission tomographic radiopharmaceuticals in oncology: an overview of radiochemistry and mechanisms of tumor localization." Semin Nucl Med **37**(6): 400-419.
- Van der Wall, H. and I. Fogelman (2007). "Scintigraphy of benign bone disease." Semin Musculoskelet Radiol **11**(4): 281-300.
- van Vliet, M., M. Kliffen, et al. (2009). "Soft tissue sarcomas at a glance: clinical, histological, and MR imaging features of malignant extremity soft tissue tumors." Eur Radiol **19**(6): 1499-1511.
- Volker, T., T. Denecke, et al. (2007). "Positron emission tomography for staging of pediatric sarcoma patients: results of a prospective multicenter trial." J Clin Oncol **25**(34): 5435-5441.
- von Schulthess, G. K., H. C. Steinert, et al. (2006). "Integrated PET/CT: current applications and future directions." Radiology **238**(2): 405-422.
- Wahl, R. L., H. Jacene, et al. (2009). "From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors." J Nucl Med **50 Suppl 1**: 122S-150S.
- Wahl, R. L., L. E. Quint, et al. (1993). "'Anatomometabolic' tumor imaging: fusion of FDG PET with CT or MRI to localize foci of increased activity." J Nucl Med **34**(7): 1190-1197.
- Walter, F., N. Federman, et al. (2011). "18F-fluorodeoxyglucose uptake of bone and soft tissue sarcomas in pediatric patients." Pediatr Hematol Oncol **28**(7): 579-587.
- Wang, L. L. (2005). "Biology of osteogenic sarcoma." Cancer J **11**(4): 294-305.
- Wegner, E. A., S. F. Barrington, et al. (2005). "The impact of PET scanning on management of paediatric oncology patients." Eur J Nucl Med Mol Imaging **32**(1): 23-30.
- Widhe, B. and T. Widhe (2000). "Initial symptoms and clinical features in osteosarcoma and Ewing sarcoma." J Bone Joint Surg Am **82**(5): 667-674.

Eidesstattliche Versicherung

Walter, Franziska

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Der diagnostische Wert der Skelettszintigraphie als Ergänzung
zur ^{18}F -FDG PET/CT bei pädiatrischen Sarkompatienten

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient
und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen
sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der
Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder
in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen
Grades eingereicht wurde.